Aus der Strahlenklinik der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Heß

# ERGEBNISSE DER BESTRAHLUNG VON HIRNTUMOREN
( 1959 - 1969 )

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

GITA GRÄFIN ZU EULENBURG, geb. Willings
aus Berlin

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Strahlenklinik der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Heß

# ERGEBNISSE DER BESTRAHLUNG VON HIRNTUMOREN
( 1959 - 1969 )

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

GITA GRÄFIN ZU EULENBURG, geb. Willings
aus Berlin

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 30. November 1973

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. F. Hess
Correferent: Prof. Dr. med. H. Solcher

## Inhaltsverzeichnis


Einleitung: ..... S: 2

Symptome: ..... S: 7

Pathologie der Hirngeschwülste: ..... S: 13

Medulloblastome: ..... S: 13

Spongioblastome: ..... S: 14

Oligodendrogliome: ..... S: 15

Astrozytome: ..... S: 17

Glioblastome: ..... S: 19

Gangliozytome: ..... S: 2o

Sarkome: ..... S: 21

Therapiemöglichkeiten: ..... S: 22

Technik der Einstellung: ..... S: 25

Radiosensibilität der normalen, kranken

Hirnsubstanz: ..... S: 27

Allgemeines über eigne Beobachtung: ..... S: 32

Therapieergebnisse bei den einzelnen

Tumorgruppen und Vergleich: ..... S: 33

Glioblastome: ..... S: 33

Astrozytome: ..... S: 36

Oligendrogliome: ..... S: 39

Medulloblastome: ..... S: 41

Histologisch nicht verifizierte Gliome: ..... S: 44

Kasuistik: ..... S: 45

Diskussion: ..... S: 51

Zusammenfassung: ..... S: 55

Literaturverzeichnis: ..... S: 58

## Einleitung.

Die Behandlung der Hirntumoren ist auch heute noch sehr von Mißerfolgen belastet. Die Mehrzahl ist bösartig und neigt zu Rezidiven. In vielen Fällen können auch frühzeitige, ausgedehnte Operationen und Strahlentherapie an diesem schicksalhaften Ablauf nichts ändern. Mitunter erreicht man jedoch mehr oder weniger lange Remissionen, in einer geringen Anzahl der Fälle endgültige Heilung.

Bei allen Hirntumoren steht die Raumforderung im Schädel im Vordergrund der Symptomatik. Sie bedingt Hirndruck und Ausfallserscheinungen. Diese Erscheinungen werden in verschiedenem Ausmaß von fokalen Symptomen, die sich aus der infiltrativen Zerstörung des Hirngewebes ergeben, überlagert. Über Erfolg und Mißerfolg der Behandlung entscheiden neben Tumorart und Größe vor allem die Lokalisation mit der Beteiligung lebenswichtiger Hirnzentren. Aggravierende Umstände durch Sitz, Liquorblockade und Hämorrhagien können selbst gutartige Tumoren in ihrer Prognose beeinträchtigen.

CUSHING und BAILEY haben den Begriff der biologischen Wertigkeit geprägt, der sich nicht nur auf die Zellform bezieht, sondern primäre und sekundäre Gewebsarchitekturen, regressive Veränderungen, das Stroma und das Verhalten gegenüber den benachbarten und infiltrierten Geweben berücksichtigt.

Wir unterteilen nach biologischer Wertigkeit in drei Gruppen:

1.) gutartige Tumoren, die sich vollständig entfernen lassen:

Spongioblastom des Kleinhirns und des Fasciculus opticus

Plexuspapillom

Neurinom

Craniopharyngeom

Hypophysenadenom

Meningeom

Angioblastom

Fibrom

Lipom

Chondrom

Epidermoid - Dermoid

Teratom - Teratoid

2.) bedingt gutartige Blastome, bei denen nach operativer und radiologischer Behandlung 3-5 jährige Remissionen erreicht werden:

Spongioblastom

Oligodendrogliom

Astrozytom

Ependymom

Pinealom

Gangliozytom

3.) bösartige, kurzfristig, rezidivierende Neubildungen:

Medulloblastom

Glioblastom

Sarkom

Blastommetastasen.

Die Einteilung nach ZÜLCH ordnet die durch morphologische Einteilung entstandenen Geschwulstgruppen unter klinischen Gesichtspunkten, d.h., es dürfen nur biologisch einheitliche Gewächse zusammengefaßt werden:

Neuroepitheliale Tumoren

I) Medulloblastome

1.) Medulloblastome

a) Retinoblastome

b) Pineoblastom

c) Medulloblastoma cerebelli

d) Sympathoblastom

II) Gliome

2) Spongioblastome (einschließlich Kleinhirnastrozytome)

3) Oligodendrogliome

4) Astrozytome (fibrilläre, protoplasmatische, gigantocelluläre Astroblastome und maligne Astrozytome)

5) Glioblastome (globuliforme, fusiforme, multiforme).

III) Paragliome

6) Ependymome

7) Plexuspapillome

8) Pinealome

9) Neurinome

IV) Gangliozytome

1o) Gangliozytome

a) G.d. Großhirns, der Oblongata, des Rückenmarks

b) G.d. Kleinhirns

c) G.d. Sympathicus.

Unter den Histologien der Hirntumoren finden wir eine ganz charakteristische Alters- und Geschlechtverteilung sowie Lokalisation.

Geschlecht: Die besonders bösartigen Glioblastome und Medulloblastome finden wir häufiger beim männlichen Geschlecht, die eher gutartigen Spongioblastome und Meningeome häufiger beim weiblichen.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Medulloblast. | 5:2 | Spongioblastom | 11:9 |
| Oligodendrogl. | 9:7 | Meningeom | 7:6 |
| Astrozytom | 3:2 | Neurinom | 2:1 |
| Glioblastom | 2:1 | | |
| Ependymom | 6:5 | | |
| Überwiegen der Männer | | Überwiegen der Frauen | |

(nach ZÜLCH)

Alter: Bei Kindern und Jugendlichen werden vorwiegend Neubildungen der unpaaren Hirnabschnitte (Medulloblastom, Spongioblastom) gefunden. Das mittlere Lebensalter ist aber vom Astrozytom, Oligodendrogliom, Meningeom, Hypophysenadenom, Neurinom betroffen. Im Involutionsalter treten gehäuft Glioblastome und Metastasen auf.

Vornehmliche Lokalisation:
Medulloblastom und Spongioblastom sind meistens im Kleinhirn lokalisiert.
Oligodendrogliome finden sich häufig frontolateral und frontomedial.
Astrozytome finden sich vornehmlich frontodorsal, frontomedial im Thalamus, im Mittelhirn und in der Brücke.
Glioblastome finden sich frontodorsal, frontolateral, parietodorsal im vorderen und hinteren Balken und in der Balkenstrahlung.
Nach dem Wachstum unterscheidet man:

1) gutartige. langsam und verdrängende (Spongioblastome)Geschwüls
2) bösartige schnell, oft in wenigen Wochen heranwachsende (Glioblastome) Geschwülste,
3) dazwischenliegende Formen,

a) sowohl verdrängend als auch infiltrierend (Astrozytome und Oligodendrogliome) wachsende Geschwülste,
b) bedingt gutartige, metastasierend und in den Liquorraum (Medulloblastome) wachsende Geschwülste.

## Symptome

Ein Frühzeichen der Hirngeschwülste gibt es nicht.
Wenn Symptome auftreten, sind es in der Regel Spätsymptome.
Die Trias - Kopfschmerzen, Erbrechen, Stauungspapille -
sind Zeichen des Hirndruckes.

Hirndruck kann verschiedene Ursachen haben. Durch die Blut- und Liquorvolumenzunahme im Schädel kann es zu Abflußbehinderungen für Blut und Liquor kommen, zu Hirnoedem und Hirnschwellung, Cisternenverquellung und Liquorblockade. Bei plötzlichem Verschluß des Liquorsystems tritt eine akute hydrocephale Krise auf, anfallsartige Stirnkopfschmerzen und Erbrechen. Beim Hirnoedem tritt eine fortschreitende Eintrübung des Bewußtseins verbunden mit vegetativen Störungen ein. Bei länger bestehendem Hirnoedem entstehen durch die Hypoxie Dauerschäden mit Hirnatrophie. Durch die Volumenzunahme können auch Massenverschiebungen eintreten. Dadurch kommt es zu Druckerscheinungen, die besonders die Hirnnerven in Mitleidenschaft ziehen. Die bedrohlichsten und häufigsten Erscheinungen werden durch die Einklemmung der medulla oblongata hervorgerufen. Es treten zunächst Hinterkopf- und Nackenschmerzen auf, dann Erbrechen, Schluckstörungen, Singultus, Bradycardie (als Vagussymptom). Durch akut einsetzenden Atemstillstand kann der Tod eintreten. Wichtig sind noch die Einklemmung in den Tentoriumschlitz nach unten (N.oculomotorius mit einseitiger Mydriasis) und des Kleinhirnoberlappens durch den Tentoriumschlitz

nach oben mit Streckstarreanfällen und Blickparese nach oben. Manchmal macht sich ein Tumor nur durch Herdzeichen bemerkbar. Sie entstehen durch Zerstörung oder Reizung eines Hirngebietes und zeigen sich in fokalen Anfällen, Uncinatuskrisen, psychischen Veränderungen.

Bei großen Hemisphärentumoren tritt eine fortschreitende Halbseitenstörung auf, die mit sensiblen, motorischen, aphasischen und hemianoptischen Reiz- oder Ausfallerscheinungen einhergehen kann. Am häufigsten findet sich diese Symptomatik beim Glioblastom, oft äußert es sich auch mit einem fokalen oder generalisierten Anfall. Beim Astrozytom und Oligodendrogliom tritt ein Hirnoedem erst später auf. Die ersten klinischen Zeichen bestehen in fokalen Anfällen. Bei Kleinhirngeschwülsten finden wir eine Veränderung im Bewegungsablauf. Eine Erkrankung des Schläfenlappens kann Uncinatuskrisen (Kau-Schmatzbewegungen, Geruchssensationen hervorrufen. Psychische Veränderungen treten gehäuft bei Balkengliomen auf, Als Lokalzeichen sind sie aber unzuverlässig. Beim Sitz im Hirnstamm kommt es zu Kernnervenlähmungen, beidseitigen oder gekreuzten Bahnstörungen und Extrapyramidalstörungen. Durch eine sorgfältig erhobene Anamnese und eine gründliche Untersuchung bekommt man also bereits Hinweise auf Sitz und Art des Tumors.
Zur genaueren Diagnostik stehen uns noch folgende technische Hilfsmittel zur Verfügung:

1) Elektroencephalogramm
2) Elektroschall-Echoencephalogramm
3) Röntgenübersichtsaufnahme
4) Luftencephalographie
5) Hirnangiographie
6) Hirnszintigraphie
7) Stereotaktische Punktion

Mit der Elektroencephalographie (EEG) besitzen wir ein wesentliches diagnostisches Hilfsmittel zur frühzeitigen Feststellung von Hirntumoren. Die Untersuchung belastet den Patienten überhaupt nicht, bringt aber als Screening-Test rasch Hinweise für das weitere diagnostische Vorgehen bei unklaren Kopfschmerzen. Die Lokalisationsdiagnostik mit dem EEG ist weniger zuverlässig. Je tiefer sich der Tumor ausbreitet, desto unsicherer wird die Aussage. Bei Tumoren dicht unter der Oberfläche beträgt die Treffsicherheit 96 %, bei Tumoren der Hirnbasis nur noch 75 % (R. HESS). Die Frequenzunregelmäßigkeiten des EEG besagen allein nicht, ob sie durch Herdstörungen, durch fortgeleitete Veränderungen oder durch Oedem und Massenverschiebungen ausgelöst werden. So können wir auch keine spezifische Aussage über die Tumorart erwarten.

Den Röntgenübersichtsaufnahmen kommt vor allem bei Tumoren der Hypophyse mit Selladeformierung Bedeutung zu. Am kindlichen Schädel erkennen wir als Zeichen von Hirndruck

Nahtsprengungen. Intracranielle Verkalkungen finden wir bei Oligodendrogliomen und Astrozytomen, bei ersteren das Auftreten in größerem Umfang, bei letzteren mehr in Form verstreuter kleiner Flecken.

Die Luftencephalographie und die Ventrikulographie sind für die Hirndiagnostik unentbehrlich. Mit ihrer Hilfe kann man sehr häufig Sitz und Ausdehnung eines Tumors bestimmen.

Das Carotisangiogramm erbringt die diagnostisch wertvollsten Aufschlüsse. Es ermöglicht nicht nur eine Aussage über Sitz und Ausdehnung des Tumors, sondern in vielen Fällen die Artdiagnose. Manche Gehirntumoren haben einen Gefäßaufbau, der sich von dem des normalen Gehirnes unterscheidet. Wenn auch nicht immer eine exakte pathologisch-anatomische Diagnose möglich ist, kann man doch oft erkennen, ob der Tumor maligne ist, infiltrativ oder expansiv wächst. Wenn man die durch Angiographie erfaßten Veränderungen mit den durch andere Methoden feststellenden zusammenstellt, kommt man sehr oft zur richtigen Auffassung über die Art des Tumors.

Beim Glioblastoma multiforme fällt der Gefäßreichtum mit Lumenunregelmäßigkeiten auf. Der Verlauf ist oft geschlängelt, korkenzieherartig, auch sieht man häufig arteriovenöse Fisteln, Kontrastseen in Nekrosen und länger anhaltende Tumoranfärbungen. Das Oligodendrogliom weist Verkalkungen in größerem Umfang auf, man kann oft

streifenförmig unregelmäßige Gebiete sehen.

Auch beim Astrozytom finden sich meistens verkalkte Anteile, diese sind aber kleiner und verstreut, von relativ geringer Anzahl. Verkalkungen entstehen in den kleineren hyalinisierten Gefäßen, die nicht nur im Tumorgewebe selbst, sondern auch in dem umgebenden Gehirnparenchym gelegen sind.

Die Hirnszintigraphie zuerst mit Jod 131 markierten Serumalbumin (RISA), heute meist mit Techneticum (Tc99m) durchgeführt - ist ein neues wichtiges gefahrloses diagnostisches Hilfsmittel.

1.) In den letzten Jahren sind weitere Substanzenten erprobt worden wie GALLIUM 67, dem eine allgemeine Tumoraffinität nachgesagt wird und komplexgebundenes Ludium $133^{m}$, welches wegen seiner kurzen Haltbarkeitszeit von 1,4 Stunden weniger Aussichten zu haben scheint.

Sie bringt gute Aussagen über Lage und Ausdehnung des Tumors. Die Anreicherung von radioaktiven Stoffen beruht auf mehreren tumorspezifischen Faktoren, vor allem der Schädigung der Blut- Liquor- Hirnschranke, der Vaskularisation des Tumors, und dem veränderten extracellulären Raum des Tumorgewebes.

Mit der stereotaktischen Punktion gewinnt man Probematerial zur histologischen Artdiagnose. Diese Methode ist aber mit einem entsprechenden Risiko behaftet.

Trefferquote der einzelnen diagnostischen Methoden

| | | |
|---|---|---|
| Hirnszintigraphie | HSZ | 65 % - 85 % |
| HSZ + EEG | | 8o % |
| HSZ + EEG (56 % + konv. Rö.-diagn. 6o %) | | 95 % |
| Cerebrale Serienangiographie | | 85 % - 95 % |
| Angiographie + EEG | | 95 % - 97 % |

nach WILCKE

## Pathologie der Hirngeschwülste

Im folgenden beschreiben wir wesentliche Tumorarten, die auch in unserem Krankengut vorgekommen sind.

1) Medulloblastome

Es handelt sich um Kleinhirngeschwülste des Kindes - und Jugendalters. Der Gipfel der Alterskurve liegt um das 7. - 12. Jahr. Von allen Geschwülsten stellen sie 2o %, bei Patienten im Alter über 2o Jahren nur o,8 % (ZÜLCH). Nach CUSHING erkranken Knaben 3 x häufiger als Mädchen.

Die Medulloblastome erreichen bis Mandarinengröße, liegen meistens im unteren Kleinhirnwurm, den sie vom Dach des 4. Ventrikels aus durchsetzen. Der 4. Ventrikel ist gewöhnlich erweitert, der Wurm zu einer schmalen Lamelle am Oberrand des Blastoms zusammengedrückt. Makroskopisch scheinen die Medulloblastome recht gut abgegrenzt, es werden aber die Kleinhirnläppchen mit ihren weichen Häuten in die Geschwulst mit einbezogen. Sie sind graurosa gefärbt, ihre Konsistenz ist körnig weich, wie "steifer Griesbrei"(ZÜLCH). Das Medulloblastom ist der einzige Hirntumor, der regelmäßig über die Liquorräume, sowohl mit als auch gegen den Liquorstrom metastasiert. Die Hirnhäute erscheinen dann wie mit Zuckerguß bezogen.

Histologie:

Wir finden dicht gelagerte, isomorphe Zellen mit rundem, ovalem oder keilförmigem Kern, wenig Plasma. Sie haben oft eine gleichmäßige Lagerung, auch Anordnung in konzentrischen

Rhytmen in einer Art Pseudorosetten. An den häufigen Mitosen erkennt man die Wachstumsgeschwindigkeit, am Kernzerfall die wohl nur kurze Lebensdauer vieler Geschwulstzellen. Degenerative Vorgänge wie kleine Nekrosen, Verfettungen kommen nur selten vor, auch Verkalkungen oder Zystenbildung sind selten zu finden. In den Randzonen sieht man haufig fleckförmige und perivasculäre Ausbreitung. Bei Einbruch in die weichen Häute nimmt die Geschwulst eine besondere Architektur an, die Zellen ordnen sich in arachnoidalen Maschenwerk in einzelnen Reihen an.
Leider kommt es regelmäßig zum Rezidiv auch nach mutmaßlicher Radikaloperation. Die Überlebensdauer beträgt durchschnittlich nur 9 - 15 Monate nach Einsetzen der klinischen Erscheinungen, durch Operation und adäquate Röntgenbestrahlung wird sie verlängert. Eine Überlebensdauer von vielen Jahren erweckt nach ZÜLCH den Verdacht auf eine histologische Fehldiagnose.

2) Spongioblastome

Wir finden sie häufig in frühen Lebensjahren, mit der Lokalisation in der Chiasmagegend. Der Altersgipfel liegt um das 3. - 7. Lebensjahr, Mädchen sind etwas häufiger betroffen als Knaben. Meist liegen die Spongioblastome oberhalb der Chiasmaplatte, im Chiasma selbst, aber auch im zentralen und distalen Fasciculus opticus. Sie können den 3.Ventrikel ausfüllen und durch die Foramina monroi in die Seitenkammern ragen. Sie kommen aber auch in Kastanien- bis Mandarinengröße

im Kleinhirnwurm als sogenanntes Kleinhirnastrozytom vor.

Bei Betrachtung mit bloßem Auge imponieren sie als gut abgrenzbare graurosaglasige Masse mit derbharter, elastischer oder schleimiger Konsistenz. Sie wachsen vorwiegend verdrängend, wenn auch am Rand infiltrierend. Es besteht eine Neigung zum Einwachsen in die weichen Häute.

Histologisch handelt es sich um mäßig zellreiche Geschwülste mit einer Lagerung der Zellen in langen Zügen oder Strudeln. Die Zellen selbst sind isomorph, länglich und wurmförmig, manchmal auch bipolar und mit einem langen und mehreren kurzen Fortsätzen. Die Fortsätze können korkenzieherartig gewunden oder wie Haarlocken verbunden sein.

Mitosen kommen nicht vor, das Wachstum erfolgt also sehr langsam. Über eine muköse Veränderung der Geschwulststellen kommt es häufig zur Verschleimung der ganzen Geschwulst und zur Zystenbildung. Verfettung sieht man kaum, Verkalkung gelegentlich, Metastasierung nie. Bei operativ günstigem Sitz kann man nach Radikaloperation mit Heilung rechnen.

3) Oligodendrogliome

Sie sind die Gewächse des mittleren Lebensalters mit einem Gipfel um das 35. - 4o. Lebensjahr. Die Häufigkeit liegt um 3 %, es werden aber auch Angaben von 1,3 % (CUSHING)

und 7,8 % (ZÜLCH) gemacht. Das männliche Geschlecht überwiegt. Die Tumoren haben Eigröße und durchsetzen die Windungen oberhalb der Fissura sylvii und das unterliegende Mark. Sie treiben die Rinde unter Schonung der Ganglienzellen auf.

Makroskopisch sieht man die Auftreibung der Rinde und das darunter liegende oft verschleimte, oft klein- oder größerzystisch zerfallene Mark. Oft werden in der Rinde kleine Warzen gebildet, die der tastende Finger erkennt, oder es werden nach Einbruch des Gewächses in die weichen Häute größere Knoten aufgetrieben, die als blaurötliche Pilze die Oberfläche überragen. Geschwülste, die mit den harten Hirnhäuten verwachsen, werden oft zunächst als Menigeome angesprochen. Dem Operateur erscheinen sie derb oder mittelderb, graurötlich oder fleischig, derbbröckelig oder verkalkt, selten auch in kleinen Teilen nekrotisch. Manchmal sind kleinere oder größere Kalkkörnchen feststellbar.

Histologisch ist das Oligodendrogliom in typischen Teilen sehr monoton gebaut. Dicht gelagerte chromatinreiche "Rundzellen" durchsetzen diffus die Hirnrinde vom Mark aus. Die Kerne liegen in einem feinfädigen Netz aus hellen vocuoligen Lücken (Honigwabenbildung), während die Zellgrenzen wieder gut gefärbt sind. Es besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit Pflanzenzellen. An anderen Stellen macht die Vielfalt der Zellen eine Abgrenzung vom Astrozytom und auch vom Glioblastom schwierig. So gibt es großzellige,

zum Teil rasenartige Teile, in denen die Zellen eine erhebliche Ähnlichkeit mit großleibigen Astrozyten haben. Es gibt aber auch Riesen- und mehrkernige Zellen aller Art und Formen.

Es besteht eine reichliche Gefäßbeteiligung in Form dichter Kapillarnetze in der Wachstumszone. Die Gefäßwände neigen zu hyaliner Verquellung, aber auch Verkalkung. Da die Gefäße leicht zerreißen, sind oft kleinere oder größere Blutungen vorhanden. Auch finden wir oft Verschleimung und zystischen Verfall, Verfettung dagegen selten. Tumorfreie, anliegende Hirnteile können verkalkt sein. Vom umliegenden Hirnteil sind die Oligodendrogliome oft auffällig scharf abgegrenzt. Die Wachstumsgeschwindigkeit schwankt, doch sieht man meist Mitosen mit typischem Bau.

Die Oligodendrogliome gehören zu den bedingt gutartigen Gliomen, bei denen man bei ausgedehnter Operation mit einer Besserung über 3 - 5 Jahre rechnen kann.

4) Astrozytome

Auch die Astrozytome bevorzugen das mittlere Lebensalter, der Gipfel der Alterskurve liegt um das 35. Lebensjahr. Es überwiegt das männliche Geschlecht. Am häufigsten finden wir die frontale Lokalisation in der Nähe des Gyrus cinguli. Makroskopisch sieht man scharf abgegrenzte,

harte, weißliche, speckig- knorpelige Geschwülste, die die Oberfläche pilzförmig oder mehr diffus durchwachsen. Sie zerfallen oft in der Tiefe groß- und kleinzystisch und haben dann weiche Konsistenz. Häufig sieht man den gleichmäßig feinzystischen Zerfall, der eine netzige Schnittfläche ergibt. Manchmal wachsen sie bis zu Apfelgröße heran.

Histologisch wird unterschieden zwischen fibrillären, protoplasmatischen und gigantozellulären Astrozytomen. Am Rand wachsen die Astrozytome infiltrierend. Da im Innern ebenfalls Zellteilungen vorkommen, wachsen sie auch verdrängend. Die Kerne sind meist mittelgroß, rund bis bohnen- oder nierenförmig mit einem mittleren Chromatinreichtum. Der Zellreichtum ist nicht groß, Mitosen sind selten. Die reichlichen Gliafasern geben der Geschwulst ihre Härte. Die astroblastenartigen Zellen legen sich radiär oder kabelartig um die zahlreichen gleichmäßig verteilten Gefäße. An den Gefäßen finden wir faserig verdickte Wände, manchmal sind die Gefäße geknäult. Verkalkungen sind selten, Nekrosen fehlen fast immer. Eine Gruppe von etwa lo % zeigt einen Übergang zum malignen Verhalten, ja sogar einen fließenden Übergang zum malignen Glioblastom. Rezidive kommen nach unvollkommener Entfernung fast immer vor. Kleinere Astrozytome können nach Radikaloperation rezidivfrei bleiben.

5) Glioblastoma multiforme

Das Glioblastoma multiforme ist die Geschwulst des höheren Lebensalters. Der Gipfel der Alterskurve liegt um das 48. bis 52. Lebensjahr. Sie stellen etwa 13 % aller intrakraniellen Tumoren dar und treten bei Männern doppelt so häufig auf wie bei Frauen. Das Glioblastom dehnt sich unter weitgehender Zerstörung des gesunden Gewebes von der Rinde bis tief ins Marklager aus, frontolateral, frontodorsal, frontobasal.

Makroskopisch wirkt das Glioblastom "bunt". Wir finden graue Nekrosen neben gelb bis ockergelben Verfettungen und braune bis rote Blutungen der verschiedenen Stadien. Landkartenartige Begrenzungen wechseln ab mit undegenerierten Randzonen, die mehr weißlich-gelblich-glasig erscheinen. Die Geschwülste sind von weitgestellten Gefäßsystemen mit Lumina bis zu Stricknadeldicke umgeben. Sie stellen sich deshalb im Angiogramm besonders gut dar.

Histologisch treten alle Zelltypen auf von kleinrundzellig über spindelzellig bis riesenzellig polymorph. Sie neigen zum Wachstum entlang den Fasersystemen oder den Gefäßbahnen. Durch regressive Veränderungen entstehen perivasculäre Zellkränze, Zellreihen an strichförmigen Nekrosen. Die Glioblastome erscheinen von der Tiefe her gegen die Rinde zu wachsen, dabei werden die weichen Hirnhäute

gelegentlich durchsetzt. Gliafasern werden nur wenig gebildet. Am häufigsten findet man fusiforme Geschwülste. Man sieht entsprechend dem Wachstum eine große Zahl von Mitosen. Das Bindegewebe ist stark beteiligt. Große, lakunäre, meist venöse Gefäßsysteme liegen in der Mantelzone der Geschwulst oder im direkt benachbarten Gehirn. Aber auch an Rändern von Nekrosen finden wir zahlreiche Gefäßknäuel, die wir als reaktiven Prozess auffassen können. Die Gefäße neigen im Innern der Geschwulst zu thrombotischem Verschluß. Das durchsetzte Gewebe verfällt mit der Geschwulst zusammen rasch der Nekrose.

Auch nach Totaloperation rezidivieren die Glioblastome spätestens nach einem Jahr. Längere Überlebenszeiten sprechen nach ZÜLCH für eine Fehldiagnose.

6) Gangliozytome sind eine seltene, biologisch wenig einheitliche Blastomart. Es besteht eine Häufung in den ersten drei Jahrzehnten. Sie sollen bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern. Sie treten als Gangliozytome des Sympathicus auf. Wegen der Vielfalt der Zellformen ist es schwer, ein einheitliches Bild zu zeichnen. Das wichtigste Kriterium ist Nissl-Substanz im Zellkörper neben einem bläschenförmigen Kern mit großem Nucleolus. Mangels Erfahrung läßt sich über die Prognose nur wenig sagen. Rezidive nach Operation sind bekannt, es sind aber auch reife Geschwülste am Sympathicus erfolgreich operiert worden.

7) Sarkome gehen von der mesodermalen Bindesubstanz der Gefäße und der weichen Häute aus. Sie sind schwer gegeneinander zu differenzieren, weisen histologisch aber auch oft eine Verwandtschaft mit dem Glioblastoma multiforme auf. Spindelzellige Randgebiete finden wir neben riesigen Geschwulstzellen bizarrester und abenteuerlichster Formen. Es kommt jede denkbare Zellatypie vor, Zellgrößen bis zu 400 µ, Riesenkerne, mehrkernige Platten, Einschlußkörperchen, Wabenbau im Zelleib, Kernabschnürungen, Hyperchromasie der Kerne, aber auch Zellschatten ohne Kerne.

## Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der malignen Hirntumoren besteht heute zumeist in der Operation mit anschließender Bestrahlung. Um Verständnis für die zum Teil widersprüchlich beurteilte Strahlentherapie zu bekommen, muß man berücksichtigen, daß erst im Laufe von Jahrzehnten die Wirkungsweise ionisierender Strahlung am Nervengewebe erkannt worden ist. Wegen der Unzugänglichkeit des Ortes konnte man sich nur an Hand von Sektionen vom Erfolg oder Mißerfolg überzeugen und den Strahleneinfluß studieren. Diese Möglichkeit war und ist natürlich sehr begrenzt. Klinisch läßt sich der Erfolg nicht so einfach wie bei der Behandlung von Hautkarzinomen beobachten. Dosierungsschwierigkeiten und zu weiche Strahlenqualität bewirkten vielfach mit unangenehmen Folgen gerade am Gehirn und an der Schädelkapsel, daß klassische Operateure wie CUSHING von einer positiven Wirkung nicht zu überzeugen waren. In seinem Buch über Hirntumoren vertritt er 1935 die Ansicht, daß allein die Operation, so radikal wie möglich, die Methode der Wahl ist. Er beschreibt Fälle, bei denen auch bei Rezidiven erfolgreich operativ vorgegangen wurde. Er warnt sogar vor einem stimulierenden Einfluß der Bestrahlung auf die am schnellsten wachsenden Tumoren wie Glioblastom und Medulloblastom.

Heute zweifeln erfahrene Neurochirurgen wie TÖNNIS und PIA nicht mehr an den Erfolgen der postoperativen Strahlentherapie. Durch die Erforschung ihrer Wirkung

am gesunden und kranken Gewebe ist man in der Lage, die Bestrahlung sehr viel subtiler anzuwenden als vor 4o Jahren und das Risiko zu verringern. Die gebräuchlichsten Methoden gehen zurück auf LINDGREN und DU MESNIL.

Die klassische konventionelle Tiefentherapie mit 2oo KV Röntgenröhren wurde in den letzten 1o Jahren mehr und mehr von der Telekobaltbestrahlung abgelöst, weil sie ein besseres Verhältnis von Oberflächendosis zu Herddosis bringt. Ein künstlich hergestelltes radioaktives Isotop, $Co^{6o}$, mit einer Halbwertzeit von 5,3 Jahren wird als Strahlenquelle verwendet. Es ist ein Gammastrahler mit monochromatischer Strahlung von 1,17 MeV und 1,33 MeV.

Bei der konventionellen Bestrahlung haben wir in 1o cm Gewebstiefe eine Dosis von 25 - 3o %, bei $Co^{6o}$ - Strahlung etwa 5o %. Auch können wir einen Knochen-Faktor, wie wir ihn bei der konventionellen Röntgentherapie berücksichtigen müssen, vernachlässigen. Die Strahlung ist homogen, das heißt, die Durchdringungsfähigkeit ist in jeder Ebene annähernd identisch. Der Dosisabfall am Feldrand ist steil, so daß das nicht erkrankte Gewebe geschont wird. Wir erreichen also bei einer geringeren Oberflächenbelastung eine höhere Herddosis. Dazu kommt die Hautschonung durch den Aufbaueffekt, der bewirkt, daß das Dosismaximum erst in der Subcutis bei o,5 cm Tiefe erreicht wird. Das Verhältnis der Herddosis zur Raumdosis im ganzen

durchstrahlten Körpergewebe kann bei der $Co^{60}$ - Bestrahlung aus den oben erwähnten Gründen günstiger gestaltet werden.

## Technik der Einstellung

Die Technik der Einstellung ist bei den Telecuriegeräten einfacher, als bei den konventionellen Röntgengeräten. Durch den hohen Dosisabfall war man gezwungen, von 6, oft sogar 8 Feldern aus zu bestrahlen, weil die Oberflächenbelastung zur Erreichung der erforderlichen Herddosis sonst zu groß geworden wäre. Unliebsame Überschneidungen und eine Strahlenbelastung ausgedehnter gesunder Hirnabschnitte ließen sich dabei oft nicht vermeiden. Die Telekobalttherapie ist problemloser. Tumoren, die über die Mittellinie gewachsen sind, werden von opponierenden Feldern homogen durchstrahlt, Tumoren, die bis zur Mittellinie reichen, werden je nach Lokalisation von frontalen, occipitalen, parietalen oder temporalen paarweise im Winkel von $90^{o}$ gegeneinander gesetzten Feldern angegangen. Die Isodosen werden durch Bleikeile harmonisiert, so daß keine gefährlichen Dosisspitzen entstehen.

Durch Änderung der Zentralstrahlwinkel zueinander und durch Änderung des Verhältnisses der durch die beiden Felder eingestrahlten Dosis läßt sich der tumorwirksame Isodosenbereich nahezu beliebig verschieben und der Tumorlokalisation anpassen.

Auf Grund der Erfahrung besonders von LINDGREN hat sich gezeigt, daß Dosierungen von über 6000 R Spätnekrosen verursachen. Höhere Dosierungen sind nicht zu verantworten.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung ist schwierig aber wichtig, weil Spätnekrosen Herdzeichen auslösen, die als vermeintliche Rezidive imponieren und einer erneuten Strahlenbehandlung zugeführt werden könnten.

Radiosensibilität der normalen und kranken Hirnsubstanz

Früher wurde angenommen, daß das hochdifferenzierte Hirngewebe selbst nach hohen Dosen kaum eine Strahlenreaktion zeigt. LABEAU und WALTER bestrahlten 1912 sehr junge Tiere und fanden weder mikroskopisch noch makroskopisch Veränderungen. BRUNNER entdeckte 1920 an Hirnen im Stadium der Entwicklung zwar keine eindeutigen Läsionen an den Ganglienzellen und Nervenfasern, aber eine aktive Hyperämie der weichen Hirnhäute und eine mehr oder weniger starke begleitende Infiltration. Bei diesen und anderen Versuchen wurden die Tiere relativ kurzfristig beobachtet. Man kam zur Ansicht, daß allenfals bei reifenden Gehirnen durch die ungleich höhere Sensibilität des Gefäßendothels nervöse Ausfallerscheinungen zu erwarten sind. Das reich entwickelte Gefäßnetz, das Kapillarsystem und die Plexus chorioidei werden bei exzessiven Dosen stärker betroffen, sekundär ergibt sich eine trophische Störung der übrigen Hirnsubstanz (A.ZIMMER 1931). DEMEL fand 1929 bei der Bestrahlung frisch geworfener Hunde mit dreifacher Erythemdosis schwere Hemmungen der Skelettentwicklung sowie Mikrocephalie und Neuritis optica. Erst durch die Versuche von SCHOLZ wurde erkannt, daß die Resistenz des Hirngewebes gegen Röntgenstrahlen keineswegs so groß ist, wie man bisher anzunehmen geneigt war. 1935 beobachtete er bestrahlte erwachsene Hunde in einem Zeitraum von etwa drei Jahren. Er fand eine Frühreaktion nach 4 1/2 Wochen

mit Stäbchenzellbildung in der circumvasalen Glia, und eine Spätreaktion, die nach Monaten als eine chronisch progrediente Hirnerkrankung auftrat und sich über Jahre verfolgen ließ. Allerdings wurden die aufgetretenen Nekrosen und Abräumvorgänge für eine Auswirkung lokaler Kreislaufstörungen gehalten. DONNEGGIO, O'CONNEL, BAILEY berichten über Schädigung von Glia- und Ganglienzellen. Außer SCHOLZ weisen MARKIEVICZ, KALBFLEISCH, PENNYBAKER, RUSSEL, ZEMAN, BRANDENBURG, MAURER, Schädigung des Gefäßsystems nach. Auch stellen BAILEY und ARNOLD eine größere Empfindlichkeit der Stammregionen und des Hypothalamus fest als der übrigen Regionen, ebenso F.J. RAUSCH 1956.
ARNOLD und BAILEY fanden 1954 mit verfeinerten cytologischen Methoden Degenerationsprozesse des Gehirnparenchyms, die eindeutig als Strahlenwirkung an Ganglien und Gliazellen aufzufassen waren.
Besonders an der weißen Substanz war ein Degenerationsprozess zu beobachten, den man als Demyelinisierung erkannte. Auch in den Ganglien des Hirnstammes und des Hypothalamus traten schwere Schadigungen auf, die nach einmaligen Dosen bis zu 14 000 R zum Tod der Versuchstiere führten.
Es besteht heute kein Zweifel mehr an der Sensibilität des Hirnparenchyms gegenuber ionisierenden Strahlen, sodaß sich die Frage der Dosierung von selbst stellt.

Die Folgen zu hoher Dosierungen hat man nicht nur am Tierexperiment studieren können, sondern auch an menschlichen Gehirnen. Bei Patienten, die aus anderen Gründen - einer Schizophrenie wegen - mit Dosen von 4300 R in 2 Tagen bestrahlt wurden, und die alle innerhalb von 1 1/2 Jahren starben, fanden SCHOLZ und HSÜ 1938 diffus verteilte Nekrosen in der weißen Substanz und in den Basalanglien. Auch an den Blutgefäßen traten schwere Veränderungen auf mit hyaliner Degeneration und Einengung des Lumens bis zur Thrombosierung. Auch an Patienten, die wegen Hirntumoren bestrahlt worden waren, konnte man bei späteren Sektionen Veränderungen, die auf Strahlenschäden zurückzuführen waren, feststellen. FRAZIER, ALPERS und PENDERGRASS untersuchten 1937 drei Fälle, bei denen trotz Herddosen von 6500 R keine eindeutigen Veränderungen zu erkennen waren. Man kam schließlich zur Formulierung einer Toleranzgrenze des Gehirns, an der ZEMAN, COCCHI und vor allem LINDGREN entscheidend gearbeitet haben. Sie entspricht der Strahlenmenge am Herd, die ohne Gefahr einer anatomischen oder funktionellen Schädigung des Hirngewebes bei einem bestimmten Alter des Patienten gegeben werden kann. Entscheidend für die Verträglichkeit ist nicht nur die Herddosis, sondern auch die Fraktionierung. LINDGREN hat 1958 ein Diagramm entwickelt, aus dem ersichtlich ist, mit welcher Strahlungsdosis und Fraktionierung

Strahlenschäden zu erwarten sind. Die oberste Grenze liegt bei 5ooo R bei Einzeldosen um 12o R. Man kann auf Entlastungstrepanationen verzichten, wenn man in den ersten Tagen mit Dosen um 5o R beginnt und auf diese Weise ein akut auftretendes Hirnoedem vermeidet. Erst im Laufe mehrerer Tage wird die Dosis auf 12o R gesteigert, und dann beibehalten.

Bei den an Hirntumoren gestorbenen Patienten konnte man, wenn eine Strahlenbehandlung erfolgt war, eine direkte Strahlenwirkung am Tumor ablesen. Wie bei Tumorzellen des anderen Körpergewebes trat bei undifferenzierten eine wirkungsvollere Reaktion ein, als bei differenzierten. Das Medulloblastom steht bei der Radiosensibilität an erster Stelle. FRAZIER, ALPERS, PENDERGRASS und CHAMBERLIN konnten zeigen, daß an Zellkernen verschiedene Stadien der Desintegration zu finden sind. Neben nekrotischen Teilen ließen sich aber auch vitale Zellen nachweisen. Insgesamt wird der Tumor zellärmer, Stroma und Bindegewebe nehmen zu. LINDGREN fand 1958 in einigen Fällen eine vollständige Zerstörung des Tumorgewebes innerhalb der Toleranzgrenze des Gehirns, in zwei Fällen aber auch Nekrosen des unbetroffenen Gewebes als Spätreaktion nach Überschreitung der Toleranzgrenze ohne vollständige Tumorzerstörung.

Beim Astrozytom ist die Radiosensibilität umstritten. LINDGREN stellte 1958 fest, daß die Zellen nach der Bestrahlung einen höheren Differenzierungsgrad annehmen

können. Er nimmt verschieden starke Grade von Radiosensibilität an. Ähnlich beurteilt werden Oligodendrogliome. ZÜLCH berichtete 1956 über einen Fall, bei dem das Mark nach der Bestrahlung zerstört war, ohne daß am Tumor eindeutige Veränderungen aufgetreten waren.

Auch beim Glioblastom finden sich nebeneinander Felder unveränderter Zellen und Zonen mit eindeutiger Abnahme der Riesenzellen, der multinukleären Zellen und der Mitosen, sodaß die Autoren FRAZIER, ALPERS PENDERGRASS und CHAMBERLIN von einer mäßigen Strahlenreaktion sprechen. CUSHING hält 1935 beim Glioblastom eine stimulierende Wirkung der strahlentherapeutischen Maßnahmen für keine ungewöhnliche Tatsache. Er fand aber mit dieser Ansicht keine Anerkennung. Sein Schüler MC LEAN betont 1936, daß das Glioblastom unregelmäßig, aber oft gut nach vorhergegangener Operation reagiert. 1956 interpretiert VIKTOR BUCHTALA die Tatsache, daß eine restlose Rückbildung bei Glioblastom nicht bekannt sei, als völlige Strahlenresistenz, obgleich er einräumt, daß die durchschnittliche Überlebenszeit von 4 auf 6 Monate verlängert sei. Nach den derzeitigen Ergebnissen besteht also keine eindeutige Klarheit über die Radiosensibilität der verschiedenen Histologien.

Allgemeines über eigene Beobachtungen.

Von den Hirntumorpatienten, die von 1959 bis Juli 1967 in der Universitäts-Strahlenklinik, Marburg, zur Behandlung kamen, sind für diese Arbeit nur diejenigen erfaßt worden, die einer reinen Gammatrontherapie zugeführt wurden. In der Auswahl haben wir uns, soweit faßbar, auf hirneigene Tumoren beschränkt, bewußt also Hypophysenadenome, Meningenome, Hirnmetastasen nicht einbezogen. Die Zahl der auswertbaren Fälle engt sich dadurch von über 100 Patienten schließlich auf 78 ein. Von diesen ist leider bei 19 Patienten keine Histologie bekannt. Die Fälle mit bekannter Histologie teilen sich auf in:

| | |
|---|---|
| 24 | Glioblastome |
| 15 | Astrozytome |
| 13 | Oligodendrogliome |
| 7 | Medulloblastome |
| 19 | Patienten ohne gesicherte Histologie |
| 78 | |

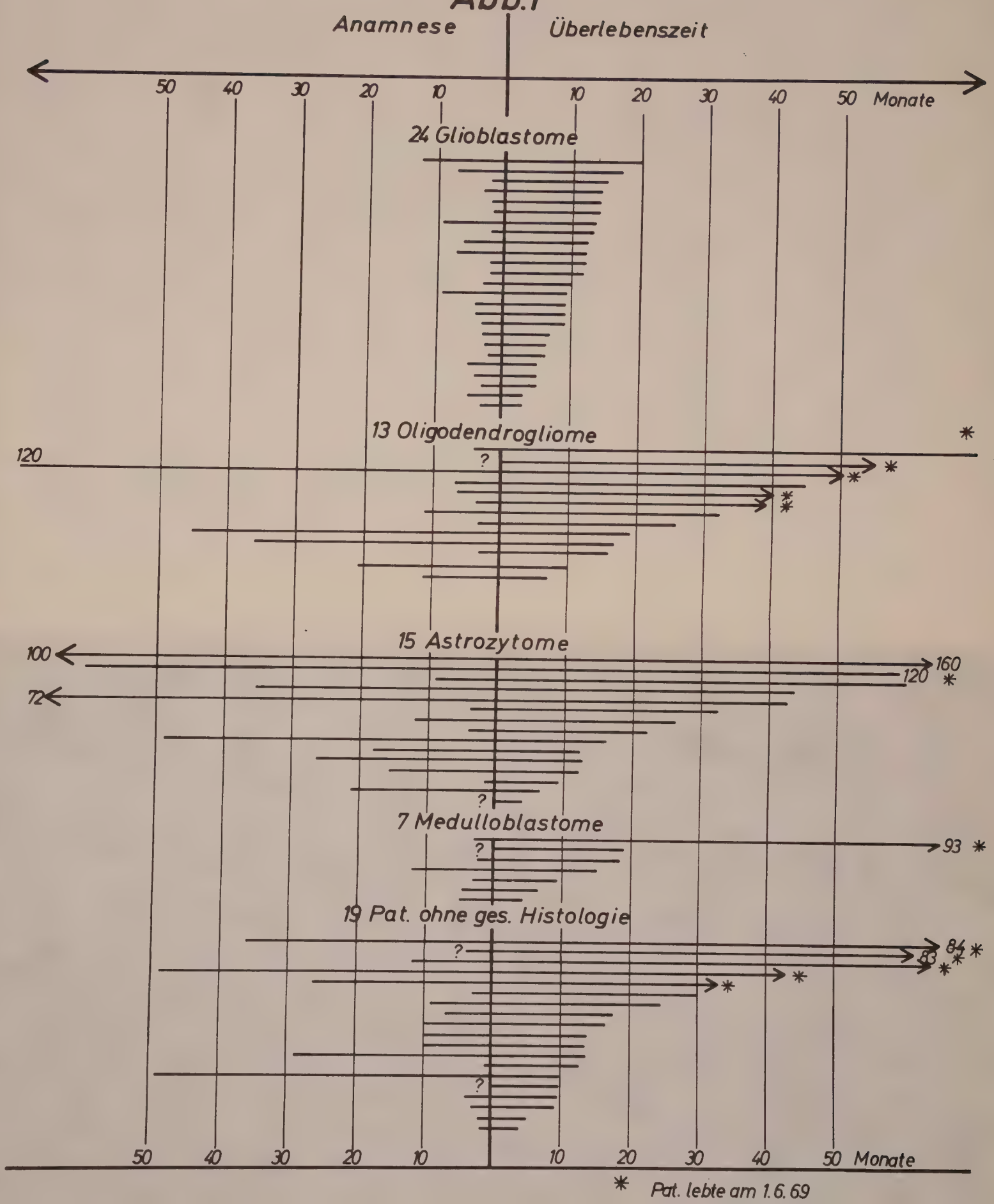


Abb.1
Anamnese
Überlebenszeit
50 40 30 20 10 10 20 30 40 50 Monate
24 Glioblastome
13 Oligodendrogliome
120
15 Astrozytome
100
72
160
120
7 Medulloblastome
93
19 Pat. ohne ges. Histologie
84
83
50 40 30 20 10 10 20 30 40 50 Monate
* Pat. lebte am 1.6.69

## Therapieergebnisse bei den einzelnen Tumorgruppen und Vergleich

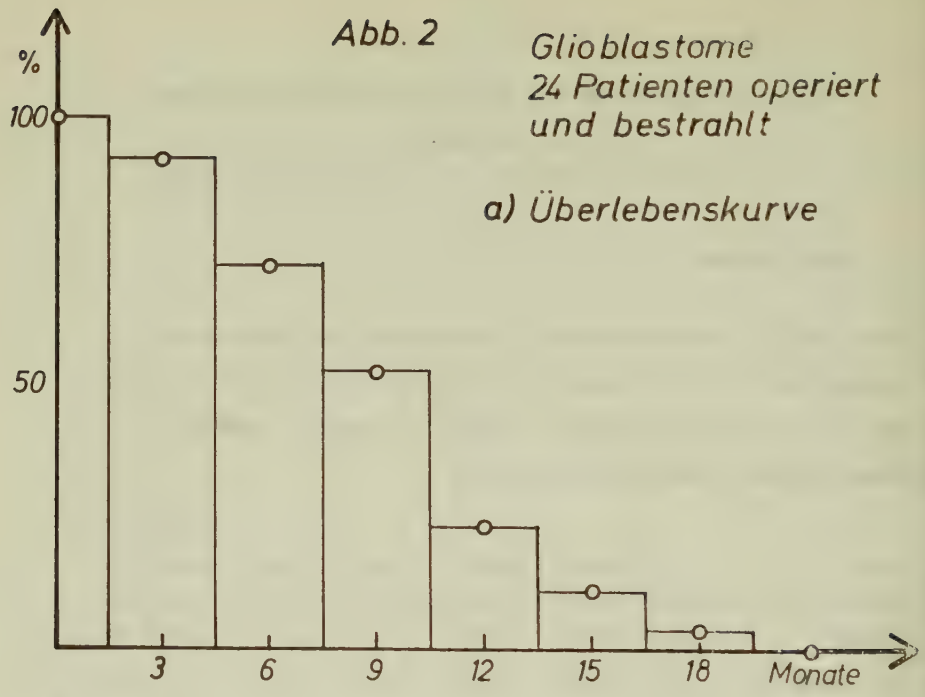
### A) Glioblsatome

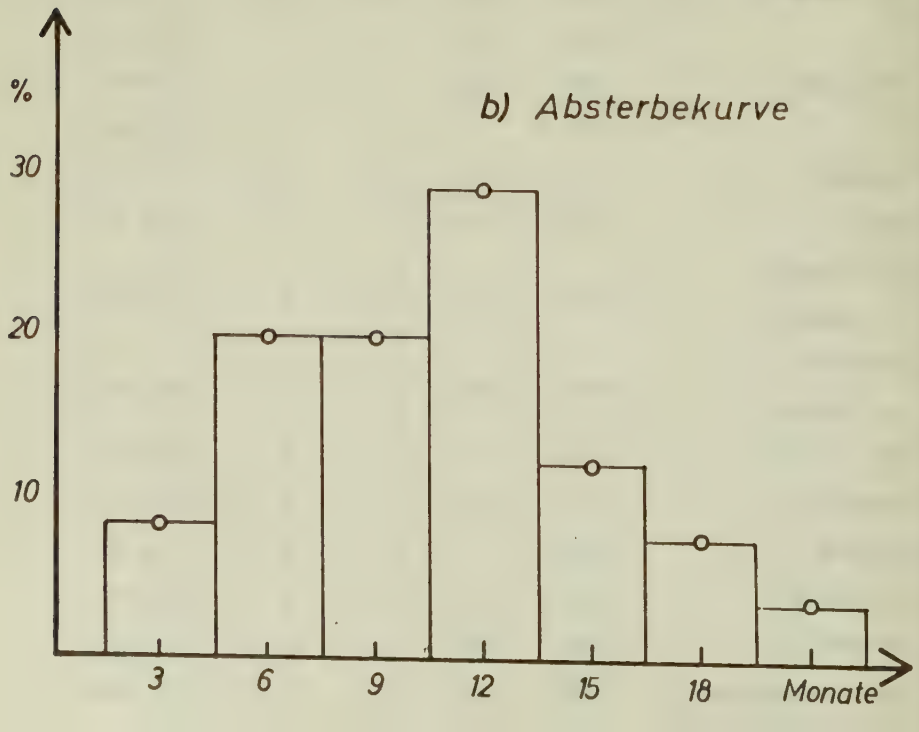
Wenn man die Ergebnisse der operierten und bestrahlten Patienten in der Literatur miteinander vergleicht, findet man trotz unterschiedlicher Behandlungsweise ungefähr einheitliche Überlebenszeiten.

| Autor | Jahr | Fälle | Op. u. Rö. | | mittlere Überl.Zt. |
|---|---|---|---|---|---|
| COCCHI | 1959 | 48 | x | x | 8,9 Mo. |
| BUCHTALA | 1953 | 34 | x | x | 7,o Mo. |
| | 1956 | 3o | x | x | 9,o Mo. |
| DEN HOED | 195o | 32 | x | x | 22,o Mo. |
| | 1959 | | x | x | 18,5 Mo. |
| ENGESET | 1949 | 18 | x | x | 8,9 Mo. |
| FREID | 1951 | 3o | x | x | 14,9 Mo. |
| FRIEDEMANN u. GAEBEL | 1962 | 65 | x | x | 7-12 Mo. |
| HARTWIG u. WINKLER | 1961 | 26 | x | x | 12,o Mo. |
| HELLRIEGEL | 1957 | 71 | x | x | 12,o Mo. |
| LOMBARDI | 1954 | 2o | x | x | 13,4 Mo. |
| RAUSCH | 1956 | 6 | x | x | 6,o Mo. |
| RICHMOND | 1953 | 37 | x | x | 13,o Mo. |
| RUPNOW | 1961 | 36 | x | x | 11,6 Mo. |
| SCHWENKENBECHER | 1956 | 17 | x | x | 13,1 Mo. |

Abb. 2

Glioblastome
24 Patienten operiert
und bestrahlt



| Autor | Jahr | Fälle | Op. u. Rö. | | mittlere Überl.Zt. |
|---|---|---|---|---|---|
| WENDE | 1963 | 48 | x | x | 5-22 Mo. |
| ZAUNAUER | 1953 | 43 | x | x | 11,4 Mo. |
| TÖNNIS | 1959 | 447 | x | x | 9,5 Mo. |
| RUß | 1968 | 55 | x | x | 9,2 Mo. |
| REICHEL | 1966 | 59 | x | x | 19,7 Mo. |
| eigene | 197o | 24 | x | x | 11,o Mo. |

Die Strahlenbehandlung unserer Patienten wurde ausschließlich am Gammatron durchgeführt. Bei allen wurde die Diagnose histologisch gesichert. Zur Technik der Einstellung kamen überwiegend opponierende Stehfelder zur Anwendung, sodaß die Tumorregion des Schädels von links und rechts durchbestrahlt wurde. Die Dosierung wurde stets bei kleinen Werten zwischen 5o und 1oo R am Herd begonnen, um zusätzlichen Hirndruck durch Hirnoedem zu vermeiden. Etwa vom 1o. Tage an wurde die Dosis gesteigert bis auf Werte zwischen 12o und 15o R HD. Die Gesamtdosis am Herd betrug ca 5-6ooo R HD.

Überlebenszeiten in Monaten aller einzelnen Fälle nach Häufigkeit:

3, 3, 5, 5, 5, 6, 6, 9, 9, 9, 9, 1o, 11,
12, 12, 12, 13, 13, 13, 14, 14, 15, 17, 2o

Die mittlere Überlebenszeit der 24 Patienten beträgt 11 Monate. Um weitere Merkmale zur Beurteilung der Therapie zu erhalten, tragen wir die Überlebenden in sogenannten Überlebenskurven auf.

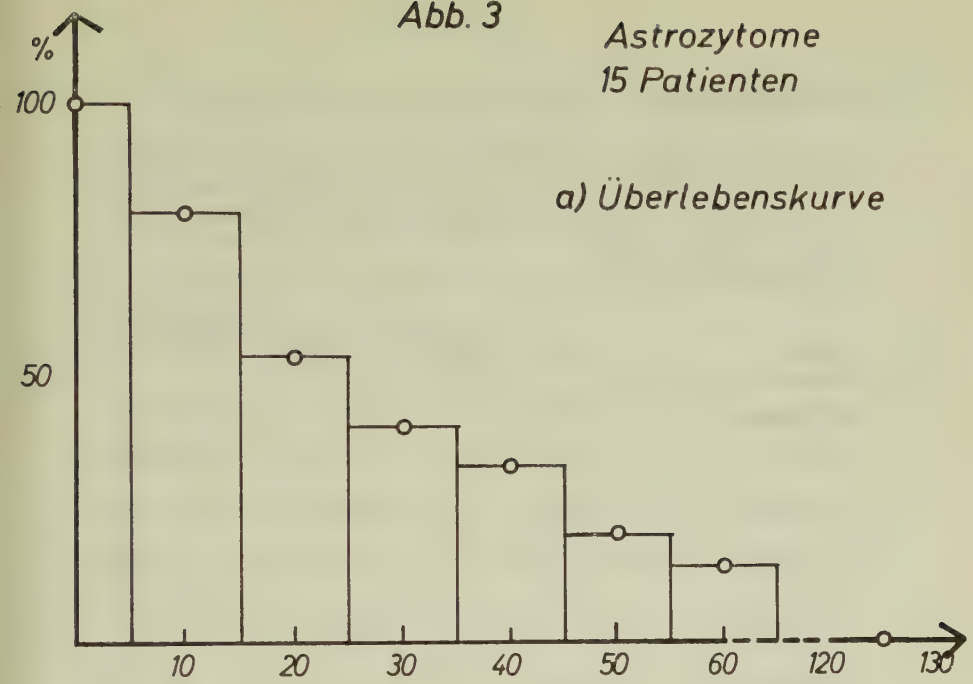
Abb. 2a zeigt die Anzahl der Überlebenden in Abhängigkeit von der Zeit.
Abb. 2b zeigt die Absterberate, das heißt die in einem willkürlich gewählten Zeitinterwall von z.B. 3 Monaten versterbenden Patienten in Abhängigkeit von der Zeit.

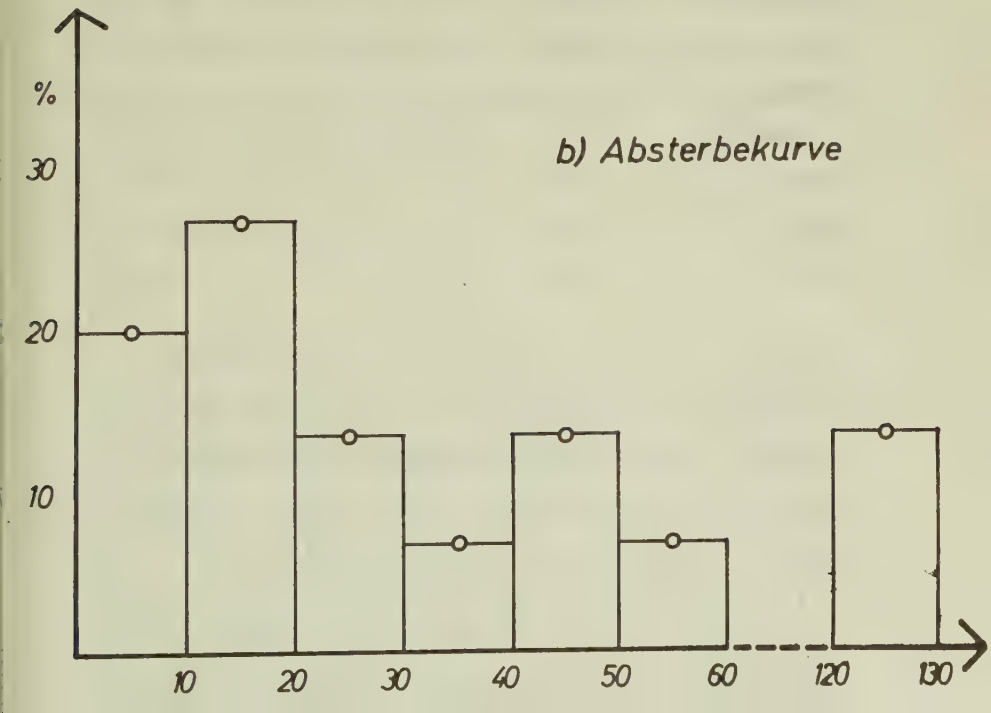
Unsere errechnete mittlere Überlebenszeit entspricht im Mittel den Angaben der meisten Autoren. Kein Patient lebte länger als 22 Monate. Die meisten Patienten, nämlich 29 % verstarben zwischen 1o und 13 Monaten. Dies entspricht dem Gipfel der Kurve in Abb. 2. TÖNNIS wies 1953 daraufhin, daß bei jedem Glioblastompatienten, der länger als 2o Monate überlebt, die Histologie anzuzweifeln ist.

Abb. 1 zeigt für alle Patienten einheitlich die kurze Anamnesendauer als Ausdruck für die Malignität der Hirngeschwulst.

Abb. 3

Astrozytome
15 Patienten



B) Astrozytome

Unter den Astrozytomen finden wir beim Vergleich der Autoren wesentlich höhere Überlebenszeiten und eine größere Streubreite.

| Autor | Jahr | Fälle | Op. | u. Rö. | mittlere Überl.Zt. |
|---|---|---|---|---|---|
| REICHLE | 1966 | 2o | x | x | 28,8 Mo. |
| LORENZ | 1949 | 14 | x | x | 3o,o Mo. |
| DEN HOED | 195o | 7 | x | x | 44,o Mo. |
| ZAUNBAUER | 1953 | 65 | x | x | 23,o Mo. |
| LOMBARDI | 1954 | 17 | x | x | 43,o Mo. |
| SCHWENKENBECHER | 1956 | 11 | x | x | 4o,2 Mo. |
| HELLRIEGEL | 1957 | 21 | x | x | 22,o Mo. |
| COCCHI | 1957 | 48 | x | x | 33,o Mo. |
| HARTWEG u. WINKLER | 1961 | 3o | x | x | 35,o Mo. |
| RUPNOW | 1961 | 12 | x | x | 7-52 Mo. |
| WENDE | 1963 | 15 | x | x | 24,o Mo. |
| eigene | 197o | 13 | x | x | 36,o Mo. |

Wir haben im gleichen Zeitraum von 1959 bis 1969 15 Patienten mit histologisch verifiziertem Astrozytom bestrahlt. Auch beim Astrozytom wurde über meist opponierende Felder eingestrahlt, bis zu einer Gesamtdosis von 5ooo - 6ooo R HD. Die Überlebenszeiten waren 4, 6, 8, 12, 12, 16, 22, 26, 32, 42, 44, 6o, 12o, 13o Monate. Der Mittelwert beträgt 36 Monate. Dieser Wert ist verfälscht durch die beiden herausfallenden Werte von 12o und 13o Monaten. Dies unterstreicht deutlich die

Forderung, einen Therapieerfolg nicht allein durch Angabe der mittleren Überlebenszeit zu beurteilen. Ohne Berücksichtigung der beiden weit abweichenden Werte, errechnet sich die mittlere Überlebenszeit zu 23 Monaten. Dies entspricht etwa dem Gipfel der Absterbekurve in Abbildung 3.

Bei der 13o Monate überlebenden Patientin B. wurde 1946 ein Kleinhirnastrozytom operativ entfernt. 1954 wurde das Rezidiv unter konventionellen Bedingungen bestrahlt bis 45oo R HD. Auffällig ist die lange Anamnese. Der 12o Monate überlebende Patient H. wurde 1961 wegen eines temporalen Astrozytoms subtotal operiert und nachbestrahlt bis 5ooo R HD. Er hatte seit 1956 an generalisierten Krampfanfällen gelitten. Auch hier weist die lange Anamnese auf ein langsames Wachstum der Hirngeschwulst.

Abb. 1 zeigt, daß die Dauer der Anamnesen sehr uneinheitlich ist und zwischen einigen Monaten bis zu 5 Jahren schwankt. Dies ist zu deuten als Ausdruck der Tatsache, daß die Astrozytome eine sehr uneinheitliche Tumorgruppe darstellen, die während der letzten Jahre von den Histologen (STOCKDORPH z.B.) eine Graduierung erfahren hat. Entsprechend der Malignität, die aus dem Zellbild abzulesen ist, unterscheidet man Grad 1 - 4. Das Astrozytom 4. Grades entspricht dem Glioblastom. Weiter läßt sich der Abbildung entnehmen, daß aus der Anamnesendauer nicht auf die Überlebenszeit geschlossen werden kann. Die Tatsache ergibt einen Hinweis auf die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit des Astrozytoms.

C. Oligodendrogliome

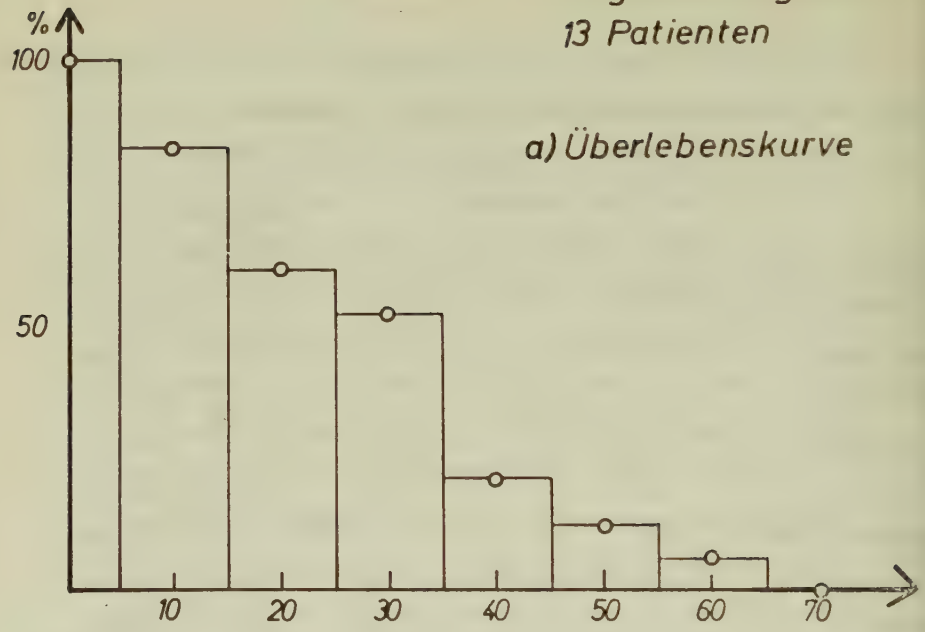
Auch bei den Oligendrogliomen sind die Streubreite sowie die Überlebenszeiten größer.

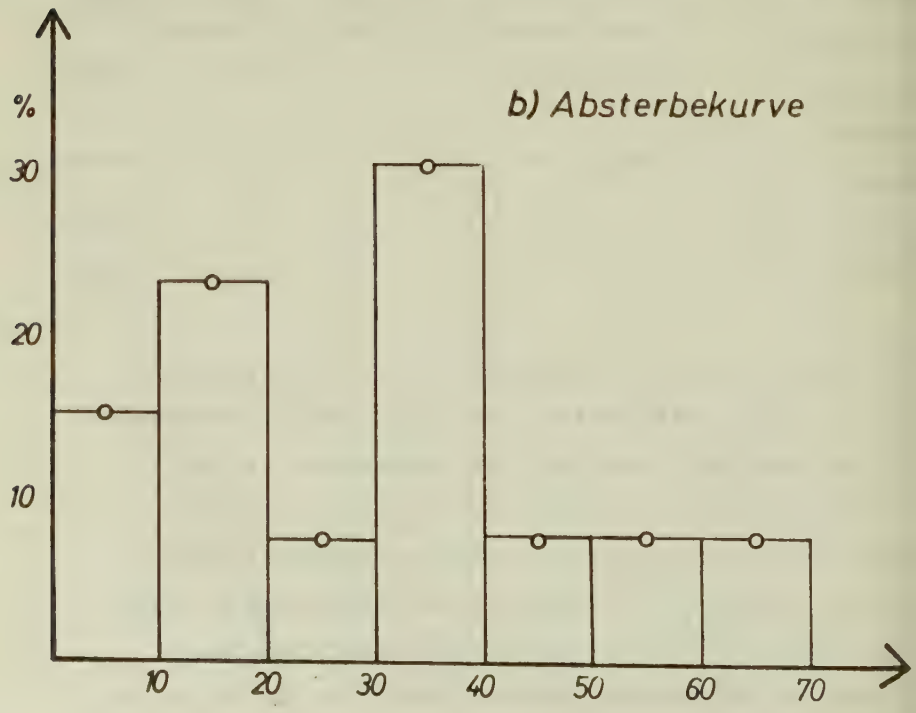
| Autor | Jahr | Fälle | Op. u. Rö. | | mittlere Überlenszeit |
|---|---|---|---|---|---|
| LORENZ | 1949 | 5 | x | x | 12 - 48 Monate |
| DEN HOED | 1950 | 3 | x | x | 47,0 Monate |
| EARNEST | 1950 | 165 | x | x | 91,5 Monate |
| ZAUNBAUER | 1953 | 32 | x | x | 34,4 Monate |
| LOMBARDI | 1954 | 7 | x | x | 34,0 Monate |
| SCHWENKENBECHER | 1956 | 6 | x | x | 50,5 Monate |
| HELLRIEGEL | 1957 | 5 | x | x | 16,0 Monate |
| COCCHI | 1957 | 7 | x | x | 36,0 Monate |
| HARTWIG u. WINKLER | 1961 | 6 | x | x | 53,0 Monate |
| WENDE u. HERMS | 1963 | 10 | x | x | 34,0 Monate |
| REICHEL | 1966 | 8 | x | x | 41,0 Monate |
| eigene | 1970 | 13 | x | x | 33,0 Monate |

In entsprechendem Zeitraum wurden bei uns Patienten mit histologisch verifizierten, also operierten Oligodendrogliomen bestrahlt unter gleichen Bedingungen wie die anderen Tumoren. Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten, auch der lebenden zu diesem Zeitpunkt betrug 33 Monate. 3 Patienten leben, einer nach 4 Jahren und 7 Monaten und zwei nach 3 Jahren und 3 bzw. nach 4 Monaten. Von den verstorbenen lebte einer mit 6 Jahren

Abb.4

Oligodendrogliome
13 Patienten



und 2 Monaten am längsten.
Überlebenszeiten in Monaten aller einzelnen Fälle nach Häufigkeit 7, 1o, 15, 17, 19, 26, 32, 4o, 5o, 72, 39, 4o, 55.

Die zum Teil jahrelangen Anamnesen zeigen die nicht so bösartige Verlaufsform. 4 Überlebende bei 13 Fällen zeigen die relativ günstige Prognose im Vergleich zu den anderen Hirntumoren. Auch die mittlere Überlebenszeit der verstorbenen Patienten ist mit 33 Monaten relativ lang.

Das Verhältnis von Anamnesendauer zur Überlebensszeit zeigt, wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, keine Einheitlichkeit. Die Werte streuen in der Anamnese von bis zu 1o Jahren bis zu wenigen Monaten. Ähnliches gilt für die Überlebenszeiten.

D) Medulloblastome.

Beim Vergleich der Autoren findet man für Medulloblastome folgende mittlere Überlebenszeiten:

| Autor | Jahr | Anzahl | Op. | u. Rö. | mittlere Überlebenszeit |
|---|---|---|---|---|---|
| LAMPE u. MCINTYRE | 1949 | 25 | x | x | 32 - 92 Monate |
| DEN HOED | 1950 | 4 | x | x | 28,0 Monate |
| ZAUNBAUER | 1953 | 6 | x | x | 22,0 Monate |
| BUCHTALA | 1953 | 8 | x | x | 18,0 Monate |
| LOMBARDI | 1954 | 18 | x | x | 36,0 Monate |
| SCHWENKENBECHER | 1956 | 6 | x | x | 39,3 Monate |
| HELLRIEGEL | 1957 | 15 | x | x | 20,0 Monate |
| HEINZLER u. JUNGBLUTH | 1967 | 24 | x | x | 16 - 20 Monate |
| REICHEL | 1966 | 16 | x | x | 15,4 Monate |
| eigene | 1970 | 7 | x | x | 23,0 Monate |

Überlebenszeiten in Monaten aller einzelnen Fälle nach Häufigkeit 4, 6, 9, 13, 16, 17, 91

Die mittlere Überlebenszeit bei unseren Patienten beträgt 23 Monate. Wegen der geringen Zahl der Fälle sind zusätzliche kasuistische Angaben notwendig. Unter den 7 Fällen sind 2 Mädchen, die älteste Patientin war 19, sonst handelte es sich um Kinder zwischen 2 und 8 Jahren. Alle wurden operiert, die Histologie ist also verifiziert. Ein Kind

überlebte 7 Jahre und 7 Monate. Nach dreimonatiger Anamnese wurde das Kind operiert. Ob der Tumor, der in Doppelbohnengröße in den 4. Ventrikel hineinragte, in toto entfernt worden war, konnte nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Der kleine Patient erhielt Bestrahlungen im Bereich des 3. und 4. Ventrikels in Höhe von 3000 R HD und im Bereich des gesamten Wirbelkanals Bestrahlung mit dem Betatron mit einer Dosis von 2000 R und weiter im Bereich des 1. und 2. Ventrikels Gammatronbestrahlung mit einer Herddosis von 1700 R. Außer bei einer Kontrolle 1965, wo es dem Kind gut ging, haben wir es nicht mehr gesehen, aber auf eine Anfrage hin erfuhren wir, daß das Kind nach 7 Jahren und 7 Monaten lebt.

Bei den anderen Patienten traten trotz anfänglich sehr guter Besserung des Allemeinbefindens rasch Tumorrezidive auf. Bei einem 7-jährigen Knaben wurde nach einem Jahr ein Versuch mit Endoxanstößen gemacht, doch auch so konnte das ein paar Monate später auftretende Rezidiv nicht verhindert werden. Er ist 18 Monate nach Beginn der Strahlenbehandlung verstorben.

Mit einer Ausnahme liegt die Überlebenszeit der Patienten nach Behandlung relativ einheitlich in einem Bereich zwischen 4 Monaten und 19 Monaten. Den kurzen Überlebenszeiten entsprechen relativ kurze Tumoranamnesen.

Die Bestrahlung wird beim Medulloblastom anders verabfolgt. Das Gebiet des Kleinhirns und des 4. Ventrikels werden mit Dosen von 3000 R bestrahlt, das übrige Liquorsystem im

Schädel und Spinalkanal mit Dosen zwischen 1700 und 2000 R.

Bei einer weiteren Gruppe von Erkrankungen, über die nur kurz zu berichten ist, handelt es sich um unklassifizierbare Gliome, die keiner besonderen Gruppe zugeordnet werden können. Sie verstarben nach Operation und Bestrahlung innerhalb zweier Jahre.

## Histologisch nicht verifizierte Gliome

Zitat: " Weitaus beste Resultate wurden bei den mikroskopisch nicht verifizierten Tumoren erreicht. Diese Tatsache hat zu einer wesentlichen Verschärfung der Indikationsstellung zur Bestrahlung derartiger Befunde geführt und die Forderung, zumindest eine Probepunktion aller röntgenologisch dargestellten Tumoren vor Beginn der Strahlentherapie auszuführen, unterstrichen."

LINDGREN, M.: Im Dtsch. Röntgenkongreß 64 Teil B S. 229 (1965) Urban u. Schwarzenberg

Die relativ große Gruppe von 19 Patienten der nicht histologisch verifizierten Tumoren kann nicht statistisch, sondern kasuistisch abgehandelt werden. Auf der einen Seite läßt sich keine hinreichend große Gruppe mit gleicher Verdachtsdiagnose gewinnen, zum anderen ist eine statistische Aussage ohne sichere histologische Diagnose unmöglich. In der Literatur finden sich nur einige Hinweise auf die Erfolge der Strahlentherapie bei ausschließend bestrahlten Patienten, zum Beispiel LINDGREN in seinem obigen Zitat.

In dieser Richtung ist der Krankheitsverlauf einiger unserer Patienten zu bewerten, die als inoperabel der Strahlenklinik zugewiesen wurden und weit länger als die meisten Hirntumorpatienten überlebten.

Kasuistik:

Bei der ersten Patientin S. A. 54 J., lag der Beschwerdebeginn 3 Jahre vor der klinischen Einweisung. In dieser Zeit hatte sie 4 Krampfanfälle und häufig Kopfschmerzen. Das EEG zeigte links frontal mit frontaler Ausbreitung zur Gegenseite einen ausgeprägten - Herd. Im Carotisangiogramm fand sich eine große Raumbeschränkung im Fronto-Zentralbereich mit Massenverschiebung einschließlich Hirnstammverlagerung zur Gegenseite ohne sicher nachweisbare pathologische Vaskularisation. Es handelte sich nach den Bildern um einen Marklagertumor in diesem Bereich. Darüber hinaus ließ sich ein ausgedehnter arteriosklerotischer Gefäßprozess feststellen. Es bestand der Verdacht auf ein cystisches Astrozytom. Im PEG bestätigte sich der angiographisch erhobene Befund, der lumbal entnommene Liquor war unauffällig. Der Neurochirurg nahm von der Operation Abstand. Die Patientin wurde vom 14.12.65 - 18.1.66 von einem Scheitel- und Schläfenfeld aus mit einer Herddosis von 5000 R bestrahlt. Die Bestrahlung wurde ausgezeichnet vertragen. 1966 nach einem linksseitigen motorischen Jacksonanfall mit anschließender Generalisierung wurde

ein Echoencephalogramm angefertigt, welches eine Verschiebung des Mittellinienechos um 2 cm nach rechts zeigte. Der weitere Verlauf mit 1/2 bis 1-jährigen Kontrollen blieb unauffällig und zufriedenstellend, die Patientin lebt nach der Bestrahlung 5 1/2 Jahre.

Die zweite Patientin S. F. 55 J., hatte 2 Jahre vor der klinischen Behandlung erste Bewustseinstörungen von kurzer Dauer, Kopfschmerzen, Wesensveränderungen. Im EEG erkannte man einen temporoanterioren Herdbefund mit vom Herdbereich und beiderseits temporal ausgehender krampfspezifischer Aktivität. Das Röntgenbild des Schädels war unauffällig. Im Carotisangiogramm zeigte sich eine große frontale Raumforderung mit ausgedehnter Circulationsbeschränkung im gesamten Frontalbereich auf den vorderen Parietalbereich übergreifend ohne Anhalt für eine pathologische Vaskularisation. Früh abführende Venen im vorderen Parietalbereich sprachen für eine maligne Entartung des raumfordernden Prozesses. Aus dem Angiogramm konnte nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob der Tumor selbst auf den vorderen Parietalbereich übergriff. Auch bei multiplen Venen im Bereich des Venenwinkels konnten nicht eindeutig entschieden werden, ob es sich um eine Normvariante oder um abführende Venen aus dem Tumorgebiet handelte. Die Schädelszintigraphie mit Hg 197 zeigt keine Quecksilberanreicherung im Tumorgebiet,

sodaß daraus geschlossen wurde, daß es sich um einen weitgehend gefäßlosen oder gefäßarmen Tumor handeln mußte. Im PEG kam es nach Eingabe von 3o ccm Luft ohne Liquorabnahme zu keiner Darstellung des Ventrikelsystems. Es wurden lediglich die basalen Cisternen gefüllt. Dabei fiel auf, daß die C. ambigiens verschmälert und nach basal verlagert war. Im Liquor fanden sich 5/3 Lymphozyten und 39 mg % ges. Eiweiß. Zur Operation konnte man sich in der Gießener Neurochirugischen Klinik nicht entschließen. Die Patientin wurde im Oktober/November 1966 in einer 1. Serie am Gammatron bestrahlt. Von zwei opponierenden Feldern aus, die über die Grenzen der angiographisch nachgewiesenen Tumorausbreitung hinausgingen, betrug die Herddosis 35oo R.

Die Patientin wurde mit Wohlbefinden entlassen, die 2. Bestrahlungsserie folgte Anfang 1967 mit 25oo R., sodaß die Patientin insgesamt 6ooo R HD erhielt. Sie lebt mit Wohlbefinden seit Behandlungsbeginn 4 1/2 Jahre.

Der dritte Patient H.H., 46 J. alt war bei der ersten stationären Aufnahme 39 Jahre, litt schon 3 Jahre unter rechtsseitigen anfallsartigen Kopfschmerzen. Kurze Zeit vor Behandlungsbeginn waren Doppelbilder, auch Bewustlosigkeit von einigen Sekunden Dauer mit Streckkrämpfen aufgetreten. Das EEG zeigte nur Allgemeinveränderungen ohne einen auf die Hemisphären beziehbaren Herdbefund. Bei der Schädelröntgenaufnahme bestand der Verdacht auf

intracranielle Raumforderung. Die Ventrikulographie zeigte einen Verschlußhydrocephalus erheblichen Ausmaßes hervorgerufen durch einen Tumor des linken Thalamus mit Einbruch in den 3. Ventrikel.
Die Operation kam wegen der Lokalisation nicht in Betracht, so wurde 1962 nur eine Torkildsendrainage (ohne Histologiegewinnung) zur Entlastung durchgeführt. Im Anschluß erfolgte die Bestrahlung von 2 Schläfenfeldern und einem Scheitelfeld aus mit einer Herddosis von 5500 R. Der Patient vertrug die Bestrahlung sehr gut, er hatte keine Doppelbilder mehr, keine Stauungspapille, und ein gutes Allgemeinbefinden. Nach wenigen Monaten nahm er seinen Beruf als Bautechniker zunächst halbtags, dann ganztags wieder auf. Die anfangs halbjährlichen, später jährlich durchgeführten Kontrollen ergaben keine Besonderheiten bei dem gesunden, arbeitsfähigen Mann. Seit Behandlungsbeginn sind 8 Jahre vergangen.

Bei diesen drei und noch zwei weiteren überlebenden Fällen von insgesamt 19 haben wir als gemeinsames Merkmal die Inoperabilität. Weiter läßt sich aus den Anamnesen ablesen, daß es sich um langsam wachsende raumfordernde Prozesse handelte. Die unverhältnismäßig langen Überlebenszeiten sind nur so zu erklären, daß eine relativ günstige Radiosensibilität des Tumors bestand. Aus den Erfolgen der Strahlenbehandlungen ist zu ersehen, daß die intracraniellen Prozesse zum Stillstand gekommen sind. Zur Deutung dieser Verläufe muß die mehrfach

von anderen und von LINDGREN geäußerte Vermutung herangezogen werden, daß die Strahlenempfindlichkeit auch innerhalb einer einheitlichen Tumorgruppe schwankt. Weiter muß diskutiert werden, ob, wenn das Trauma der Operation entfällt, in diesen Fällen die Strahlenbehandlung sich zur Abwehrkraft des gesunden umgebenden Gewebes addiert. Daraus ergibt sich kein statistischer Beweis, jedoch der Hinweis, daß die Möglichkeiten einer primären Bestrahlung von Hirntumören nicht ausgeschöpft sind.

Über die übrigen nicht histologisch verifizierten Tumoren ist im allgemeinen ebenfalls zu sagen, daß sie wegen der Inoperabilität der primären Strahlenbehandlung zugeführt wurden. Die Geschlechtsverteilung ist 1 : 1.

Neben 3 Kindern von 1 J., 4 J. und 8 Jahren finden wir nur Patienten über 4o, die meisten zwischen 55 und 65 Jahren. Ein großer Teil der Patienten war in einem ausgesprochen schlechten Zustand. So ist es nicht verwunderlich, daß bei 6 Patienten der Bestrahlungsplan undurchführbar war, weil sich der Zustand so verschlechterte, daß die Strahlenbehandlung abgebrochen wurde (in drei Fällen), oder daß sie verstarben. Ein Patient ohne Therapie lebte 5 Monate, alle anderen wesentlich kürzer. Von den planmäßig behandelten und dann verstorbenen lebte am längsten einer mit 2 J. und 6 Mo., und einer mit 2 Jahren. Alle übrigen Patienten verstarben innerhalb von 16 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten beträgt 16 Monate. Mit einer Ausnahme hatten

diese Patienten kurze Anamnesen ihrer Tumorerkrankung. Daraus läßt sich auf relativ schnelles Wachstum der Hirngeschwülste schließen. Abb. 1 stellt diesen Sachverhalt dar. Weiter läßt sich als Urteil fällen, daß bei schnell wachsenden Hirngeschwülsten die Strahlenbehandlung wenig ausrichtet, daß in keinem Fall eine entscheidende Veränderung des Krankheitsverlaufes erzielt wurde.

## Diskussion

Die Erfolge der postoperativen Bestrahlung von Hirntumoren sind noch immer umstritten. Ein Urteil über die primäre Bestrahlung von Hirntumoren ist statistisch beinahe unmöglich, da die Patienten meist zur primären Bestrahlung kommen, wenn der Tumor inoperabel ist. Weiter wird in diesen Fällen nur selten die Histologie durch Obduktion gesichert, sodaß eine statistisch repräsentative Gruppe nur durch Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Kliniken erhalten würde.

In unserer Arbeit kamen zur Auswertung 78 Patienten, die in den Jahren 1959 bis 69 in der Strahlenklinik der Universität Marburg behandelt wurden.

Für jede Tumorgruppe wurde die mittlere Überlebenszeit, der Gipfel der Absterbekurve, sowie das Verhältnis von Anamnese zur Überlebenszeit interpretiert. Es ist nicht ohne weiteres möglich, daraus eine Bewertung der Strahlentherapie abzulesen. Dies kann nur geschehen durch den Vergleich großer Gruppen von Patienten die nur operiert und operiert und nachbestrahlt wurden. Eine solche Gegenüberstellung ist uns bekannt für das postoperativ strahlenbehandelte Glioblastom (HK.PEMSEL Dtsch. Röntgenkongress 1971). Die neuro-chirurgischen Patienten wurden so ausgewählt, daß das Operationstrauma als Todesursache ausgeschlossen werden konnte. Es ergab sich aus dieser Gegenüberstellung eine Verlängerung der

mittleren Überlebenszeit von 2 - 4 Monaten und eine Rechtsverschiebung der Absterbekurve. Dies kann jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß eine entscheidende Beeinflussung der Erkrankung nicht erreicht wurde.

Unsere Therapieergebnisse weichen bei keiner Tumorgruppe wesentlich von den Ergebnissen anderer Strahlentherapeuten ab. Wie auch bei den anderen Autoren sind die Zahlen der einzelnen Tumorgruppen zu klein, um eine statistische Absicherung der Aussagen zu erreichen. Aus der Tatsache, daß bei verschiedenen Bestrahlungsmethoden annähernd gleiche Ergebnisse erhalten werden, muß geschlossen werden, daß durch Verbesserungen der Methode keine entscheidene Verbesserung der Resultate zu erwarten ist. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, daß die Angabe der mittleren Überlebenszeit zur Charaktersierung einer Therapie ungeeignet ist. Die Überlebenskurven der Abb. 2 - 4 sind informativer und erlauben, wenn die Zahl der Patienten hinreichend groß ist, auch eine mathematische Interpretation. Besonders aufschlußreich ist die Übersicht der Abb. 1. Die Interpretation des Verhältnisses von Anamnese zur Überlebenszeit, bestätigt bei Glioblastomen das schnelle Wachstum und das unbefriedigende Therapieergebnis.

Die Erfolge der Strahlentherapie bei schnellwachsenden Hirngeschwülsten sind gering, bei keinem einzigen Patienten kam es zu einer Heilung. Insbesondere konnte

die von MCWHIRTER, R., N. M. DOTT: Proc.roy.Soc.med.39 (1946),673 und anderen ausgesprochene Vermutung, daß es bezüglich der Radiosensibilität der Glioblastome zwei Gruppen gäbe, durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden. Das ziemlich einheitliche Verhältnis von kurzer Anamnese zu kurzer Überlebenszeit der Glioblastompatienten trifft nicht zu für die Astrozytome. Dies hat nicht zuletzt seine Ursache darin, daß unter dieser Bezeichnung Tumoren verschiedenen Malignitätsgrades zusammengefaßt werden, die erst in neuerer Zeit eine Graduierung erfahren haben. Diese Graduierung läßt sich retrospektiv bei uns nicht vornehmen. Die Absterbekurve der Abb. 4 zeigt für 13 Patienten eine leidliche Ordnung der Überlebenszeiten. Zwei Patienten weichen mit Überlebenszeiten von 12o und 13o Monaten weit vom Mittelwert der anderen ab. In beiden Fällen zeigt sich, daß die Anamnese des hirnoragnischen Leidens länger als 5 Jahre dauerte.

Von den 13 Oligodendrogliomen wurde bei 9 Patienten eine kurze Anamnese in der Größenordnung der Anamnesendauer der Glioblastompatienten beobachtet. Dem gegenüber liegt die mittlere Überlebenszeit mit 33 Monaten relativ hoch. Nimmt man die Anamnese als Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit der Hirngeschwulst, so muß dieses Ergebnis als vergleichsweise größere Radiosensibilität des Oligendroglioms gedeutet werden.

Bei den 7 Medulloblastomen ist mit einer Anamnese festzustellen, daß alle Patienten weniger als 18 Monate nach der Operation überlebten.

Bei den 19 Patienten, die ohne gesicherte Histologie zur primären Strahlenbehandlung kamen, fällt auf, daß 5 Patienten sehr hohe Überlebenszeit zwischen 3 und 7 Jahren aufweisen, wobei alle 5 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch lebten. Aus Abb. 1 ergibt sich, daß mit einer Ausnahme diesen langen Überlebenszeiten Anamnesen zwischen 2 und 4 Jahren vorangingen. Wie bereits beschrieben deuten wir dies als Ausdruck des langsamen Wachstums dieser Geschwülste, die durch die Bestrahlung entscheidend und erfolgreich behandelt worden sind. Besonders bemerkenswert ist, daß diese Patienten inoperabel waren. Vergleichende Angaben aus der Literatur über die Strahlenbehandlung langsam wachsender Hirngeschwülste sind uns nicht bekannt. Bei den restlichen Patienten ohne gesicherte Histologie stimmt mit zwei Ausnahmen die Anamnesendauer ungefähr mit der Überlebenszeit überein, wiederum Ausdruck schnellen Wachstums und geringen Erfolges der primären Strahlentherapie.

## Zusammenfassung

Zur Auswertung gelangten die Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Gehirntumoren bei 78 Patienten, die in den Jahren 1959 - 1969 in Marburg bestrahlt wurden. Die errechneten mittleren Überlebenszeiten, sowie die Form der Überlebenskurven zeigen im Vergleich mit zahlreichen anderen Autoren, daß für keine Tumorgruppe eine grobe Abweichung besteht.

Die Interpretation des Verhältnisses von Anamnese zur Überlebenszeit zeigt, daß bei schnell wachsenden Hirngeschwülsten wie beim Glioblastom die Erfolge der Strahlentherapie sehr gering sind. Bei fast allen Patienten mit überdurchschnittlich langer Anamnese hat die Strahlentherapie unerwartet gute Erfolge aufzuweisen. Dies muß so interpretiert werden, daß bei langsamem Wachstum der Hirngeschwulst der Prozess durch Strahlenbehandlung zum Stillstand gebracht werden kann, auch wenn er der Ausbreitung nach bereits inoperabel ist.

Aus der Gruppe der primärbestrahlten Patienten läßt sich ausgenommen vom Erfolg der Strahlenbehandlung bei langsamem Wachstum keine Aussage über die Indikation der primären Bestrahlung gewinnen, da die Histologie fast durchweg nicht gesichert wurde und die Anzahlen der unter Verdachtsdiagnosen zusammengefaßten Tumorpatienten zu klein sind.

## L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s


ARNOLD, A. and P. BAILEY: Alterations in the glial cells following irradiation of the brain in primates. Arch. Path. 54,(1954),383-391.

BAILEY, P., M.C. SOSMAN and A.van DESSEL: Roentgentherapy of gliomas of the brain. Amer. J. Roentgenol. 19, (1928),2o3-264.

BALLI, R.: Röntgenstrahlen und Rete neurofibrillare endocellulare bei erwachsenen Säugetieren. Strahlentherapie 6, (1915), 443-446.

BACKMUND, K.H.: Weitere Erfahrung mit Röntgenbehandlung der Hirntumoren. Strahlentherapie 37, (193o), 59-78.

BARTELHEIMER, H. und H.J. MAURER: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten. Thieme Verlag Stuttgart (1962),678-73o.

BECLERE, A.: Die Strahlentherapie der Hirntumoren. Strahlentherapie 31, (1928), 42-87.

BECKER, J. und F.K.BAUM: F.K. BAUM: Der Schutz der Augenlinse bei Bestrahlung intraorbitaler Tumoren mit schnellen Elektronen. Strahlentherapie 113, (196o), 351-355.

BERNHARD, S. A.: Twenty Years experience with radiation therapy of medulloblastoma. Amer. J. Roentgenol. 1o5, (1969), 37-42.

BLOOM, H.J.G., WALLACE, E.N.K. und HENTZ, J.M.: The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. Amer. J. Roentgenol. 1o5 (1969), 43-62.

BRANDENBURG, W. und H.J. MAURER: Zur Entstehung der Hirngewebsschädigung durch Röntgenstrahlung. Strahlentherapie 95 (1954), 432-439.

BRUNNER, H.: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Gehirn. Arch. klin. Chir. 114, (1920), 332-372.

BUCHTALA, V. und J. GERLACH: Ergebnisse der Stehfeldbestrahlung bei Hirntumoren. Strahlentherapie 101, (1956), 475-483.

Die Strahlenbehandlung der malignen Hirntumoren. Strahlentherapie 91, (1953), 528-536.

COCCHI, U.: Die Radiotherapie des Glioblastoma multiforme unter Berücksichtigung des malignen Glioms. Acta neurochir.(Wien), Suppl. 6,(1959),63-74

Die Röntgentherapie der Hirngeschwülste. Behandlungsresultate und Komplikationen. Strahlentherapie Sonderband 27,(1957),317-33

CRONQUIST, St.: Angiographie und Hirndurchblutung bei malignem Gliom. Acta radiol.Ther.Phys.Biol. 8 (1969),78-85.

CUSHING, H.: Intracranielle Tumoren. Bericht über 2000 bestätigte Fälle mit der dazu gehörigen Mortalitätsstatistik. Berlin: Springer 1935.

DEININGER, H.K.: Der diagnostische Wert der Hirntumorszintigraphie im Vergleich zu anderen Methoden. Röntgenblätter 22, (1969), 99-100.

DEMEL, R.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das wachsende Gehirn im Tierversuch. Zbl. Chir. 56, (1929), 1176-1178.

DU MESNIL DE ROCHEMENT, R.: Lehrbuch der Strahlenheilkunde. Stuttgart (f.Enke) 1958.

FRAZIER, C.H. and B.J. ALPERS: Effect of irradiation on gliomas. Ass.Res.nerv. Dis.Proc. 16, (1937),68-1o6.

FRIEDEMANN, G. u.E.GAEBEL: Erfahrungen bei der Strahlenbehandlung 43.Tagg.Dtsch. Röntgenges. 1962, 28-33. Urban u. Schwarzenberg,München u.Berlin (1963).

FROMM, H., A. BAUER, und J. HABEL: Gründe der verschleppten Hirntumordiagnostik. Röntgenblätter 27, (1969), 67-75.

GERHARDT, P., und G. Schwamborn: Ergebnisse der Hochvoltbestrahlung von Hirntumoren bei gleichzeitiger medikamentöser Behandlung in Gegenüberstellung zur konventionellen Strahlentherapie. 46. Tagg. Dtsch. Röntgenges. 1965,62-67. Urban u.Schwarzenberg,München u.Berlin (1966).

HELLRIEGEL, W.: Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren. Strahlentherapie 1o2, (1957), 21-3o.

HEINZLER, F. und R. JUNGBLUT: Die Strahlenbehandlung des Medulloblastoms. Strahlentherapie 134, (1967),321-331.

HESS, F., H.K. PEMSEL u. F.A. POPP Vortrag gehalten auf dem Dtsch.Rö.-Kongreß 1971, Düsseldorf.

HIRSCHHAUER, A.: Ergebnisse mit der Pendelbestrahlung bei Hirntumoren. Strahlentherapie 87, (1952), 2o9-323.

DEN HOED, D.: La radiotherapie des Tumeurs cerebrales. Acta radiol. (Stockh.), 34, (1950),309-317.

KALBFLEISCH, H.H.: Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach intensiver Röntgenbestrahlung des Kopfes. Strahlentherapie 76, (1947), 584-595.

KRAUTZUN, K.: Ergebnisse der Konvergenzbestrahlung bei Hirntumoren. Strahlentherapie 101, (1956), 466-474.

KUTTIG, H. und D. BEDUHN: Neue Bestrahlungsmethoden beim Medulloblastom. 48. Tagg. Dtsch. Röntgenges. 1967,236-240. Urban u.Schwarzenberg,München u.Berlin (196

LEGRE, J. et R.AMALRIC et J. PADAUT: L'irritation des glioblastomes multiformes. Resultats respectifs de la radiotherapie conventionelle et de la gammatherapie a propos de 87 cas. Acta radiol. Therapy phys.biol.8,(1969), 118-125.

LINDGREN, M.: Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren. 45. Tagg. Dtsch.Röntgenges. 1964, 220-230. Urban u.Schwarzenberg, München u.Berlin (19

LINDGREN, E.: Röntgenologie. Einschließlich Kontrastmethoden aus Handbuch der Neurochirurgie 2. Band. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg 1954.

LÖW'BEER, A.: Zur Frage der Strahlenbehandlung intracranieller Tumoren. Strahlentherapie 52, (1935), 617-628.

MAC KAY, E.N. und A.H. SELLERS: Maligne Neoplasien des Zentralnervensystems in den Cancer-Kliniken von Ontario (1950-1964) Canad.med.Ass.J. 99 (1968) 1245-1253.

MC LEAN Intracraneal tumors. In Bumke-Foerster Handbuch der Neurologie Bd.14,Berlin.Springer 1936.

MARKIEWICZ, T.: Über Spätschädigung des menschlichen Gehirns durch Röntgenstrahlen. Z.ges.Neurol.Psychiat.152 (1935) 548-568.

MCWHIRTER, R. and N.M. DOTT: Radiation treatment of cerebral tumours. Proc.roy.Soc.Med. 39(1946),673-680

NADOLNY, G.: Ergebnisse der Pendelkonvergenzbestrahlung bei Hirntumoren. Strahlentherapie 101, (1956) 458-464.

O'CONNELL, J.E. and A. BRUNSCHWIG: Observations on the roentgen treatment of intracranial gliomata with espicial reference to the effects of irradiation upon the surronnding brain. Brain 60, (1937) 230-258.

OESER, H. und W. RÜBE: Der funktionelle Strahlenschaden des Gehirns.Strahlenforschung und Strahlenbehandlung 43.Tagg.Dtsch. Röntgenges. 1962 Urban u.Schwarzenberg München und Berlin (1963).

PENNYBAKER, J. and D. RUSSEL: Radiation treatment of cerebral tumors. Proc.roy.Soc.Med. 39, (1946),673-681.

PIA, H.W.: Klinische Einklemmungssyndrome. Acta Neurochirurgica,Suppl. VII (1961).

PSENNER, L. und F.WACHTLER: Radiotherapie der Erkrankungen des Nervensystems. Urban u.Schwarzenberg, München und Berlin (196o).

RAUSCH, F.J.: Ergebnisse der Pendelkonvergenzbe-bestrahlung bei Hirntumoren. Strahlentherapie 1o1, (1956),446-459.

REICHEL, W.S.: Ergenisse und Erfahrungen bei der Strahlentherapie von Hirntumoren. Radiobiol. Radioth. 7, (1966),393-397.

RUPNOW, G.: Erfahrungen mit der Strahlentherapie von Hirntumoren. Strahlentherapie 114, (1961).

RUSS, U.: Ergebnisse der konventionellen Strahlenbehandlung der Glioblastome. Strahlentherapie 135, (1968), 136-142.

SCHERER, E.: Strahlentherapie. Thieme Stuttgart 1967.

SCHERMULY, W.: Zur Behandlung akuter Hirndruck-steigerungen im Verlauf der Röntgen-therapie der Hirntumoren. Strahlentherapie 1o4, (1957), 82-85.

SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. Z.ges.Neurol.Psychiat, 15o,(1934),765-785.

SCHLIEGER, M.: Strahlentherapie der Glioblastome des Erwachsenen und des Kindes. Acta radiol.Ther.Phys.Biol. 8,(1969) 134-146.

SCHWENKENBECHER,H.: Ergebnisse der Strahlentherapie von Hirntumoren aus den Jahren 1945-1954. Strahlentherapie 1oo, (1956),399-4o7.

SCHUHKNECHT, H.J. und W. OELSSNER: Zur Strahlenbehandlung von Hirntumoren. Radiobiol.Radioth. 7, (1966), 399-4o4.

SGALITZER, M.: Technik und Dosierung der Röntgenbebestrahlung bei intracraniellen Erkrankungen. Strahlentherapie 53, (1935), 3-24.

STEINER, G.: Erfolge der Röntgentherapie bei Hirntumoren seit 2 Jahren kontrolliert. Strahlentherapie 36, (193o), 193-195.

STÖRMER, A. und P.P. GOTTHARDT: Zur Röntgenbehandlung der Hirntumoren. Strahlentherapie 29, (1928), 678-697.

TAVERAS, J.: Radiotherapie of brain tumors. Clin.Neuro-Surg. 7, (1961), 2oo-212.

TÖNNIS, W. und W. WALTER: Das Glioblastoma multiforme.Bericht über 2611 Fälle. Acta neurochir. Suppl. 6, (1959),4o-62.

TÖNNIS, W. und O. WILCKE: Die Behandlung von Hirntumoren mit radioaktivem Kobalt ($Co^{6o}$). Acta neurochir. 8, (196o), 456-467.

TÖNNIS, W., W.MÜLLER, O.WILCKE, und W. MAURER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von $Co^{60}$-Gammastrahlung auf das Gehirn bei verschiedenen Dosen und Überlebenszeiten. Strahlentherapie 108, (1959), 23-33.

TÖNNIS, W.: Grenzen der Operabilität als Indikation zur Strahlentherapie bei Hirntumoren. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung Bd. IV 43.Tagg. Dtsch.Röntgenges. 1962, 21-27.

VIETEN, H., und H.H. LÖHR: Probleme und Möglichkeiten der Strahlenbehandlung von Hirntumoren. Nervenarzt 36, (1965), 429-437.

WALTER, R.: Über Wachstumsschädigung junger Tiere durch Röntgenstrahlen. Fortschr.Röntgenstr. 19, (1912), 123-126.

WENDE, S. und H.J. HERMS: Zur Strahlentherapie der primären Hirntumoren. Strahlentherapie 122, (1963), 16-26.

UHILEIN, M.Y., COLBY jr., D.D. LAYTON, and W.R. PARSON, and L.T. CARTER: Comparion of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas. Acta radiol.Therapy Phys.Biol. 5,(1966), 67-78.

WALTHER-BRIEL, H.: Die Psychiatrie der Hirngeschwülste. Acta Neurichirugica Suppl. II Springer 1951.

WERNER, K. und C.B. v.d. DECKEN: Über die Möglichkeit der Bestrahlung von Tumoren des zentralen Nervensystems mit schnellen Elektronen. Strahlentherapie 98, (1955), 42o-422.

ZAUNBAUER, W.: Zur Röntgentherapie der Gehirntumoren. Wien med.Wschr. 1o6, (1956), 572-579.

ZEMAN, W.: Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn. Arch.Psychiat.Nervenkr. 182,(1949)713-73o.

ZIMMERMANN, A. und J.A. CHAVANG: Die Radiosensibilität des Nervengewebes. Strahlentherapie 41, (1931), 482-495.

ZÜLCH, K.J.: Morphologische Veränderungen an Geschwülsten nach Bestrahlung und Schädigungsmöglichkeiten am normalen Hirn. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung. 43. Tagg.Dtsch.Röntgenges.1962, 47-62. Urban u.Schwarzenberg,München u.Berlin 1963.

ZÜLCH, K.J. und E. CHRISTENSEN: Pathologische Anatomie der raumbeengenden intracraniellen Prozesse. Im Handbuch der Neurochirurgie hrsg. von H. Olivecrona u. W. Tönnis, Bd. III, 1-7o2, Springer, Berlin-Göttingen Heidelberg 1956.

Für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. F. H e ß

Für einige praktische Hinweise danke ich den Herren Dr. med. Pemsel, Dr. rer. nat. Popp, Dr. med. Schaudig.

# L e b e n s l a u f

Als Tochter des Malers Kurt Walter KABISCH und seiner Ehefrau Emmy v. PUSTAU, wurde ich am 5. Juni 194o in Berlin geboren.

Nachdem meine Eltern als Verfolgte des Naziregimes ermordet worden waren, wuchs ich bei meinen jetzigen Eltern, dem Maler Arnold WILLINGS und seiner Ehefrau Margarete v.PUSTAU in Minden/Westf. auf. 1947 wurde ich in der Volksschule Rodenbeck eingeschult. Später ging ich bis zur Untertertia auf das Neusprachliche Mädchengymnasium in Minden. 1954 setzte ich wegen einer Erkrankung ein halbes Jahr mit der Schule aus und besuchte von Ostern 1955 an die Freie Waldorfschule in Marburg. Hier machte ich 1961 das Abitur.

Zunächst belegte ich naturwissenschaftliche Fächer, Botanik und Zoologie an der Philipps-Universität in Marburg, wechselte aber nach einem Semester in die medizinische Fakultät über. Nach 2 Semestern legte ich im Sommer 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Durch Heirat und Kind etwas verzögert, bestand ich im Sommer 1965 die ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1965/66 belegte ich die klinischen Fächer in Marburg. Im Sommersemester 1966 ging ich nach Wien, kehrte dann nach Marburg zurück und bestand im Winter 1968/69 das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich 6 Monate in der Strahlenklinik, 2 Monate in der Frauenklinik,

4 Monate in der Med. Poliklinik und 4 Monate in der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg.

Seit Oktober 197o bin ich in Bremen bei Prof. DRÄGER in der augenärztlichen Facharztweiterbildung.

Meine akademischen Lehrer waren :

An der Universität Marburg :

Bücher, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drabert, Gedigk, Golenhofen, Hardewig, Hensel, Hettler, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Karlson, Klingenberg, Knauff, Korb, Lang, Lange, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Petry, Potz,Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer, Schmidt, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Straub, W. Schmidt, Voigt, Wendt, Werner, Walcher, Würterle.

An der Universität Wien:

Asperger, Antoine, Chixari, Fellinger, Fuchsig, Jesserer, Kusko, Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer, Wiedmann.